

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Dr. K. Lang

**Über den Einfluß von stabilem Strontium
auf das Wachstum und den Stoffwechsel
von ^{90}Sr und Calcium bei der Ratte**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Dr. rer. nat. BERTHOLD SCHMIDT
aus
WIESBADEN

Mainz 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Dr. K. Lang

Über den Einfluß von stabilem Strontium
auf das Wachstum und den Stoffwechsel
von ^{90}Sr und Calcium bei der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Berthold Schmidt
aus Wiesbaden

Mainz 1966



Dekan: Professor Dr.Diethelm

Referent: Professor Dr.Dr.K.Lang

Inhaltsverzeichnis

A. Problemstellung	1
B. Einleitung	1
C. Versuchsergebnisse	6
1) Futteraufnahme und Wachstum	7
2) Resorption von ^{90}Sr , Sr und Ca	10
3) Aufbau des Skelets.	
Retention von ^{90}Sr , Sr und Ca	15
4) Ausscheidung von ^{90}Sr , Sr und Ca via Niere	26
D. Bilanz und Zusammenfassung	28
E. Schlußbetrachtung	30
F. Anhang	32
I. Methodik	32
II. Tabellen	38
III. Analysenmethoden	55
G. Literaturverzeichnis	59

A. Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit soll gezeigt werden, welche Einflüsse kontinuierlich verabreichte Zulagen an stabilem Strontium auf den Stoffwechsel täglich aufgenommenen ^{90}Sr und Calcium haben.

Von besonderem Interesse ist dabei der quantitative Aspekt, d.h. wie sich ein in definierten Dosen steigendes Angebot von stabilem Strontium auf den Mineralstoffwechsel auswirkt, und zwar in einem Bereich zwischen physiologischer und toxischer Zufuhr.

Bei dieser Fragestellung ist besonders der wachsende Organismus - hier der Ratte - interessant und zwar hinsichtlich des Aufbaus von Skelet und weichem Gewebe. Vor allem das Abwägen von Vor- und Nachteilen, die bei einer Sr-Gabe unausbleiblich sind, soll ein wesentlicher Gesichtspunkt bei diesen Untersuchungen darstellen.

B. Einleitung

Das Isotop ^{90}Sr ist ein Spaltprodukt schwerer Atomkerne, das mit großer Massenausbeute beispielsweise beim Zerfall des Urans entsteht.

Die beim Zerfall des Isotops ausgesandte β -Strahlung, vor allem aber die harte β -Strahlung des ebenfalls instabilen Folgeprodukts ^{90}Y machen die Gefährlichkeit des ^{90}Sr aus.

Infolge seiner großen physikalischen Halbwertszeit (rd. 28 Jahre) gelangt das Isotop, das aus Kernwaffensprengungen stammt, trotz einer Verweilzeit von etwa einem Jahr in den höheren Schichten der Atmosphäre mit praktisch unveränderter Strahlungsintensität durch den "fallout" - auch jetzt noch - via Nahrungskette in den menschlichen und tierischen Organismus.

Da der Ionenradius des Sr^{++} mit $1.13 \text{ \AA}$ nur wenig größer als der des Ca^{++} mit $0.99 \text{ \AA}$ ist, benutzen die Isotope des Strontiums wie auch noch anderer "bone seeker"-Elemente (Pb, Ba, Ra) das Ca als "biologischen Träger" und folgen ihm auf seinen Stoffwechselwegen. Das ^{90}Sr gelangt bevorzugt in das Skelet, weil 98 - 99 % des im Organismus fixierten Ca im Skelet anzutreffen sind. Die große biologische Halbwertszeit der Sr-Isotope beruht auf dieser Fixierung im Skelet. Die β -Strahlen von $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ haben eine größere Reichweite (bei geringerer Ionisationsdichte zwar) als α -Strahlen und schädigen daher nicht nur den Knochen selbst, sondern auch das rote Knochenmark und Organgewebe, welches in der unmittelbaren Nachbarschaft des Knochens gelegen ist.

Üblicherweise erfährt das ^{90}Sr auf seinem Weg in der Nahrungskette wie auch auf seinem intrakorporalen Stoffwechselweg bei jedem Übertritt einer Membrangrenze als doch unphysiologisches Ion eine Anreicherung, die man als Diskriminierung bezeichnet. Der Diskriminierungsfaktor ist definiert als der Quotient aus ^{90}Sr -Aktivität nach dem Membrandurchtritt zur ^{90}Sr -Aktivität vorher etwa im Sinne einer Überführungsausbeute. Die ^{90}Sr -Aktivität wird in Form von Sunshine- oder Strontium-Einheiten (Units): S.U. eingesetzt, d.h. man drückt die Aktivität in pC/g begleitendes Ca aus. (1 pC = 2,22 Zerfälle/Minute) Da sich Membrangrenzen oft nicht in ihrem Diskriminierungsverhalten in einzelne Schritte auflösen lassen, spricht man bei solchen Multicompartment-systemen von "observed ratio" (O.R.) und meint dabei im Sinne einer Vektoraddition die multiplikative Diskriminierung ⁷⁾.

Im Zusammenhang mit dieser Arbeit ist es allerdings wenig sinnvoll, einen Diskriminierungsfaktor zu dis-

kutieren, da ja das stabile Strontium oft erhebliche Anteile des Calciums verdrängt. Es kann eine Verschlechterung der Diskriminierung dort vorgetäuscht werden, wo in Wirklichkeit nur ein Ca-Verlust bei gleichgebliebener ^{90}Sr -Aktivität eingetreten ist.

Es ist daher üblich, die Befunde des ^{90}Sr -Stoffwechsels bei einer gleichzeitig bestehenden Intoxikation mit stabilem Sr mit denen zu vergleichen, die in der Kontrollgruppe bei ^{90}Sr -kontaminiertem Futter ohne SrCl_2 -Zulage erhoben wurden.

Es ist bei Art des mineralischen Vorkommens von Sr verständlich, daß nicht erst versuchsinduziert im Mineralbestand von Pflanze und Tier Strontium zu finden ist.

In Pflanzenasche findet man auf je 500 Ca-Atome 1 Sr-Atom und im Skelet der Säugetiere liegt das Atomverhältnis Sr : Ca bei 1 : 2 - 5×10^3 (Rind²⁾, Schaf¹¹⁾, Hund^{1a)}, Ratte²³⁾¹⁾⁵⁾, Maus²³⁾²⁶⁾).

Beim Menschen liegt das Verhältnis je nach Lebensalter bei 1 : 10^4 (Säugling) bis 1 : 6 - 7.5×10^3 (Erwachsener)¹⁰⁾³⁷⁾²¹⁾¹⁹⁾¹⁴⁾.

In der Nahrung von Mensch und Tier schwankt das atomare Sr/Ca-Verhältnis von 1 : 10^3 bis 3×10^3 ³⁾¹⁰⁾.

Auch das instabile ^{90}Sr findet sich in meßbaren Mengen im Skelet von Mensch und Tier. Bei Weidevieh fand man 40 ± 5 S.U.²⁾¹¹⁾¹³⁾¹²⁾.

Beim Menschen liegt die Kontamination des Skelets in der Größenordnung von 1 S.U.²¹⁾³⁷⁾²⁴⁾³⁶⁾²⁸⁾²⁰⁾.

Ein wesentliches Problem ist nun, das durch Umwelteinflüsse oder versuchsweise inkorporierte strahlende Sr-Isotop wieder aus seiner Skelettfixation herauszulösen.

Jeder Umbaureiz auf den Knochen führt über die Decalcifizierung als 1. Schritt auch zu einer Verminderung von retinierter ^{90}Sr -Aktivität, sofern sie durch eine einmalige Gabe per os oder parenteral dorthin gelangt ist.

Auch noch längere Zeit nach der Kontaminierung des Skelets gelingt es, durch massive Eingriffe wie Herstellung einer acidotischen Stoffwechsellaage³²⁾ verbunden mit einer Ca-Mangeldiät³³⁾ oder auch durch eine Ca-Mangeldiät allein²⁷⁾ eine Dekontamination wenigstens teilweise zu erzwingen.

Unter physiologischen Bedingungen erfolgt eine Dekontamination des Skelets unter dem Ca-Ausbau aus dem Skeletdepot während der Laktation¹⁶⁾¹⁸⁾

Ansonsten gelingt ein Ausbau von radioaktivem Sr aus dem Skelet nur bei vorangegangener oder gleichzeitiger Verabfolgung geeigneter Substanzen. Chelatbildner reduzieren bei frühzeitiger Applikation bis zu 40 - 50 % die Retention des Isotops⁴⁾.

Steigende Ca-Dosen vermindern im Sinne eines Trägereffekts die Radiostrontiumretention. Aus dem gleichen Grunde ist bei Verabfolgung von Sr die Retention vermindert, aber auch nur wenn aktives und stabiles Isotop praktisch gleichzeitig gegeben werden⁶⁾.

60 - 130 mg SrCl_2 , an Kaninchen 15 Minuten vor der ^{90}Sr -Aktivität per os gegeben, führt nach 48 Stunden im Femur des Tieres zu einer Retention an instabilem Sr, die bei 75 - 90 % des in der Kontrollgruppe gefundenen Wertes liegt²²⁾.

Auch bei einer intraperitonealen Applikation (40 - 110 mg SrCl_2), 30 Minuten vor der Aktivität, liegen die Retentionswerte im Femur des Kaninchens um 20 - 30 % niedriger als in der Kontrollgruppe²²⁾.

Bei jungen Ratten (25 - 28 Tage alt), die sofort nach einer intraperitonealen Gabe von ^{85}Sr auf Sr-haltiges Futter gesetzt wurden, zeigt nach 14 Tagen die Retention im Gesamtorganismus um 20 % kleinere Werte als in der Sr-frei ernährten Kontrollgruppe⁵⁾. Die gleiche Arbeit stellt Befunde vor, wonach nur 24(!) % der in der Kontrollgruppe vorliegenden Retention nach 14 Tagen im Femur junger Ratten bei intrapari-

toneal verabreichtem ^{90}Sr gefunden werden, wenn die Tiere 5 Tage vor der Injektion eine Sr-haltige Diät (fast Ca- und P-frei) aufnahmen.

Bei älteren Ratten (120 - 180 g schwer) erhob man nach einer 2 (3) - wöchigen Vorfütterung mit stabilem Sr (2.53 % Sr im Futter als SrCO_3) ähnliche Befunde. Im Anschluß an die Vorfütterung erhielten die Tiere 3 μC $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$. Im Femur der Sr-gesättigten Tiere fanden sich nur 51 (39) % der in der Kontrolle gefundenen Retention¹⁷⁾.

Kawin¹⁵⁾ fand 1 Tag nach intraperitonealer Verabreichung von ^{89}Sr und 375 mg Sr/kg Körpergewicht bei Ratten (230 g schwer) im Femur dieser Tiere 66 % des Kontrollwertes. Nach einer gleichzeitigen Applikation von ^{89}Sr und Sr (300 - 600 mg/kg Körpergewicht) per os fand er nach 1 - 5 Tagen 63 % des Kontrollwertes. Nur wenige Arbeiten stützen sich auf Langzeitversuche mit einer Verfütterung von stabilem Sr (über 3 - 9 Monate)²⁹⁾²³⁾ oder einem kombinierten Angebot eines stabilen und eines strahlenden Sr-Isotops⁹⁾.

Die dabei bezüglich der Retention von Sr im Skelet gefundenen Werte liegen in guter Übereinstimmung mit den hier erhobenen Befunden.

Dieser kurze Überblick soll u.a. zeigen, daß bei den meisten Untersuchungen 1. unphysiologisch hohe Sr-Dosen appliziert wurden (ohne Berücksichtigung der dabei auftretenden Begleitschäden) und 2. praktisch nur die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels berücksichtigt wird.

Bei der nicht unerheblichen Toxizität des stabilen Sr sollte aber gerade der Einfluß auf das Wachstum und die Schädigung desselben in Betracht gezogen werden, wenn dem Sr Chancen als Therapeutikum eingeräumt werden sollen.

C. Versuchsergebnisse

Ein Gehalt von 4 (2 - 5) ppm Sr im Futter der Kontrollratte kann als physiologische Zufuhr dieses Elementes angesehen werden. Im Vergleich zum Calcium ergibt sich ein Atomverhältnis $\text{Sr} : \text{Ca} = 1 : 2000$.

Eine Steigerung der Sr- Zufuhr um den Faktor 10^4 auf 40 000 ppm Sr ($\text{Sr} : \text{Ca} = 5 : 1$) wirkt stark toxisch auf die Ratte. Bei einem solchen Futterangebot überlebt keine Ratte (50 - 100 g schwer) länger als 8 - 14 Tage.

Erhöht man die physiologische Zufuhr nur um den Faktor 10, so sind am Skelet noch keine Veränderungen zu erkennen, aber der Aufbau des weichen Gewebes ist schon beeinträchtigt. Dieser Effekt wird deutlicher bei einem 100 - fach gegenüber der Kontrolle erhöhtem Sr- Angebot. Bei dieser Dosierung ist eine geringe Beeinflussung des Skeletaufbaus zu bemerken. Aber erst eine Zufuhr - um den Faktor 1000 höher als in der Kontrolle - läßt makroskopisch und röntgenologisch Veränderungen am Knochen erkennen. (Abb. 12 und 13, rechte Bildseite) Dabei sind recht empfindliche Einbußen bezüglich Futteraufnahme und Wachstum festzustellen. Über eine Beeinflussung der Lebensdauer kann bei einer Versuchsdauer von 140 Tagen keine Aussage gemacht werden.

Die hier vorgelegten Ergebnisse beleuchten Veränderungen im allgemeinen Verhalten und im Mineralstoffwechsel von weichem Gewebe und Skelet, die im Gefolge einer Verfütterung abgestufter Mengen von stabilem Strontium auftreten. Von besonderem Interesse ist dabei die Beeinflussung des ^{90}Sr -Stoffwechsels. Resorption und Ausscheidung des strahlenden Isotops wurden bei einer Sr-Zulage von 4000 ppm untersucht. Die Retention im Skelet wurde bei einer steigenden Sr-Zufuhr (4 - 4000 ppm) untersucht.

Bei gleicher Futterkontaminierung mit ^{90}Sr erhalten die

Tiere jeweils einer Gruppe verschieden hohe Zulagen an stabilem Strontium, während der Kontrollserie das kontaminierte Futter ohne Sr-Zusatz angeboten wird.

1) Futteraufnahme und Wachstum

Die Tiere erhalten ein Futterangebot von 10 g/d in der 1. Versuchswoche, das um 1 - 2 g/d wöchentlich bis auf eine Maximalmenge von 17 g/d gesteigert wird. Die wirkliche Futteraufnahme liegt tiefer 1. durch Verstreuen und Verschleppen von Futter durch die Ratten und 2. durch das Zurücklassen einer Diät, die von den Tieren nur ungern genommen wird.

Je nach Höhe der Zulage an stabilem Strontium ergibt sich ein verschiedenartiges Bild.

Bei einem Sr-Angebot von 40 000 ppm im Futter ($\text{Sr} : \text{Ca} = 5 : 1$) fällt schon nach wenigen Tagen bei den Ratten eine extreme Fraßunlust auf. Die Tiere nehmen eine Streckzwangshaltung ein und zeigen eine motorische Unruhe sowie eine Schreckhaftigkeit, die ungewöhnlich ist. Die üblicherweise bodennahe Bauchhaltung wird aufgegeben und die Tiere erheben sich häufig auf die Hinterläufe. Auf den Zehenspitzen bewegen sich die Tiere torkelnd vorwärts und zeigen erhebliche Gleichgewichtsstörungen. Die Pfoten sind bläulich-livide verfärbt und ödematös geschwollen. Die Tiere verlieren im Laufe von einer Woche 30 % ihres Gewichtes und verenden in völlig entkräftetem Zustand. Subfinal laufen rhythmische Zuckungen über den Tierkörper.

Unter dieser Sr-Zulage lebte nach 6 Tagen noch die Hälfte der Tiere. Die dabei täglich aufgenommene Futtermenge liegt bei knapp 10 g. Da die Tiere große Futtermengen verstreuen, lassen sich hier nur näherungsweise Angaben machen. Bei einem Angebot per os von Strontium (in 5-fachem Überschuß gegenüber dem Calcium) ergibt

sich eine LD_{50}^{6d} von rd. 4 g Sr/kg Körpergewicht und Tag. Unter Berücksichtigung einer Resorption von etwa 20 % findet man eine gute Übereinstimmung zu Befunden, die an Mäusen erhoben wurden. MacDonald et al.²³⁾ geben als LD_{50}^{48h} 800 mg Sr/kg Körpergewicht bei intraperitonealer Verabreichung an.

Die quoad vitam tolerierten Sr-Zulagen liegen bei 4 - 4000 ppm.

Die Futterraufnahme zeigt erst bei einer 4000 ppm-Zulage eine Verringerung, die dann aber recht beträchtlich ist. (Abb. 1)

Die täglich aufgenommene Futtermenge ist um 10 - 30 % geringer als in der Kontrollgruppe bei gleichen Mengenangebot.

Die Gewichtszunahme zeigt schon bei niedrigen Sr-Zulagen Veränderungen.

(Zahlenwerte hierzu, s. Anhang, S. 39/4)

Legt man der wachsenden Ratte 10 mal mehr Strontium zu als sie üblicherweise aufnimmt, so lassen sich nach gut 100 Versuchstagen Minusabweichungen von 4 % gegenüber der Kontrolle feststellen.

(Zahlenwerte hierzu, s. Anhang, S. 39)

Eine Erhöhung der physiologischen Sr-Zufuhr um den Faktor 100 erbringt bei der Gewichtszunahme der Tiere Fehlbeträge von 7 - 9 %.

Bei einer Zufuhr von 4000 ppm Sr (10 mal mehr als in der Kontrolle) bleibt das Wachstum um 20 % hinter der Kontrolle zurück. (Abb. 2)

Die Beobachtung des Wachstums in Form der Gewichtszunahme zeigt, daß eine Aufnahme von stabilem Strontium in unphysiologischen Mengen nicht nur Skeletveränderungen wahrscheinlich macht, sondern auch den Aufbau des weichen Gewebes beeinträchtigt.

Deutlicher noch kommt dieser Effekt heraus, wenn man die Veränderungen in der Proteinefficiency (P) mit-

berücksichtigt.

Unter der Proteinefficiency versteht man den Quotienten aus summierender Gewichtszunahme zu der im gleichen Zeitraum aufgenommenen Proteinmenge im Futter. Die ... ist eine Aussage über die Verwertung des Nahrungseiweißes zur Synthese körpereigenen Proteins. Bei physiologischer Sr-Zufuhr ergeben sich Werte zu Versuchsbeginn von 1.1 - 1.2, die nach 4 - 5 Versuchsmonaten auf 0.6 - 0.7 absinken. Eine genaue Betrachtung der ... in den einzelnen Versuchsgruppen zeigt, daß mit steigender Sr-Zufuhr die Proteinefficiency unter die Norm absinkt.

(Zahlenwerte hierzu, s. Anhang, S. 41)

Nach 100 Versuchstagen liegt bei einer Sr-Zufuhr, die 10 mal höher als in der Kontrolle liegt, die Proteinefficiency 2 - 3 % unter der Norm.

Bei 100-facherhöhtem Angebot sind es 5 - 9 % und bei rachitogener Sr-Diät (Faktor 10 gegenüber der Kontrolle) sind es 12 %.

g Futter, aufgenommen pro Tag

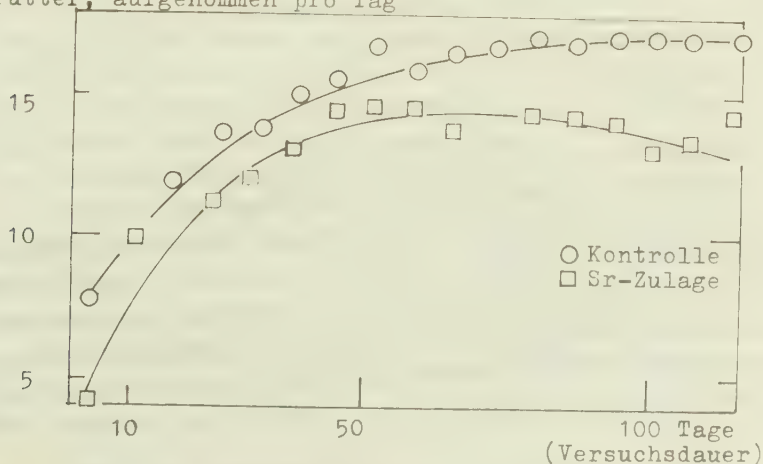


Abb. 1. Tägliche Futterraufnahme, in g, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, bei einem Gehalt von 4000 ppm Sr im Futter

Der Wert von 12 % ist ungenauer als die übrigen, da bei der Futteraufnahme nicht genau erfassbare Verluste eingetreten waren.

(Unter Proteinefficiency versteht man den Quotienten aus summierender Gewichtszunahme zu der im gleichen Zeitraum aufgenommenen Proteinmenge im Futter. Die ist eine Aussage über die Verwertung des Nahrungseiwisses zur Synthese körpereigenen Proteins.)

Gewichtszunahme, summierend, in g

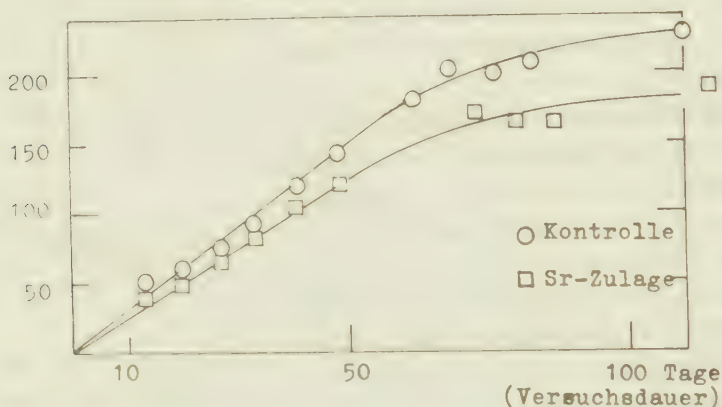


Abb. 2. Summierende Gewichtszunahme, in g, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, bei einem Gehalt von 4000 ppm Sr im Futter

Die Punkte in den Kurvenabbildungen 1 und 2 wurden durch Mittelwertbildung der experimentell gefundenen Werte ermittelt. Die Tierzahl vermindert sich in den einzelnen Gruppen (Tabelle 1 zeigt die Verhältnisse der Versuchsgruppe bei 4000 ppm Sr-Zulage im Vergleich zur Kontrolle) im gleichen Umfang, da zur Untersuchung des Skelets jeweils gleiche Tierzahlen aus dem Versuch genommen wurden. Die natürlichen Ausfälle durch

Absterben betragen in den einzelnen Versuchsgruppen jeweils etwa 10 %, wobei nicht die Gruppen mit Sr-Zulage gegenüber der Kontrolle bevorzugt sind.

Tabelle 1 Tierzahlen, die zur Mittelwertsbildung herangezogen wurden
(Futterraufnahme, Wachstum, Proteinefficiency)

Vers.- woche Gruppe	1.	2.	3.	4.	5/7.	8/9.	10.f	16/20.
Sr-Zulage (4000 ppm)	57	54	43	43	37	31	24	16
Kontrolle	58	56	45	44	38	32	26	20

2) Resorption von ^{90}Sr , stabilem Sr und Ca

Die Untersuchungen zur Resorption wurden bei einem Angebot von 4000 ppm Sr im ^{90}Sr -haltigen Futter durchgeführt.

Da nur geringe Mengen an Erdalkalien in das Darmlumen endogen sezerniert werden³⁰⁾, liefert die Betrachtung der Ausscheidungsrate der Mineralien in den Faeces brauchbare Werte über die Resorption.

Die absoluten Ausscheidungswerte von ^{90}Sr , in pC/d oder von Sr und Ca, in mg/d, wie sie in Abb. 3 - 5 aufgetragen wurden, sind nicht so aufschlußreich wie jene Daten, die durch Bezug auf die aufgenommenen Mengen, also in % des täglichen Angebotes, gewonnen werden. Die Ausscheidung, in % angegeben, ist in Abb 6 und 7 dargestellt.

mg Ca/d

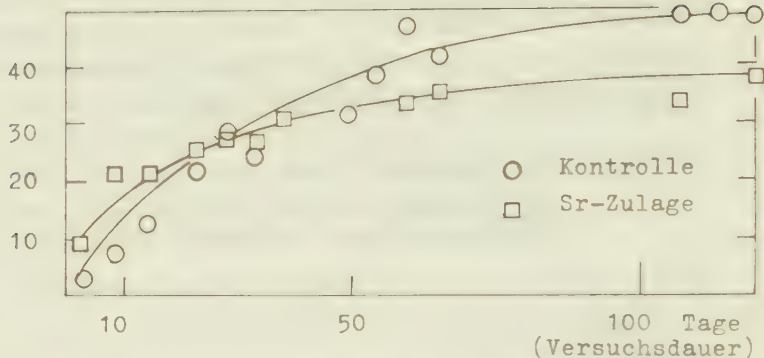


Abb. 3. Ca-Ausscheidung in den Faeces, in mg/d, aufgetragen gegen die Versuchsdauer (bei 4000 ppm Futter-Sr)

mg Sr/d

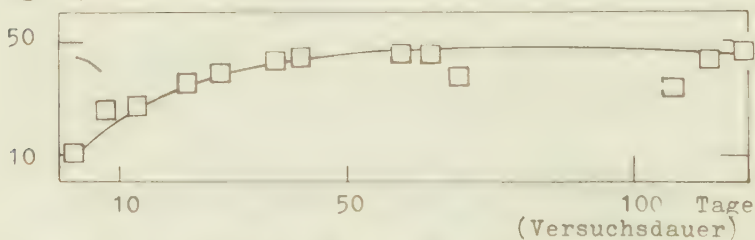


Abb. 4. Sr-Ausscheidung in den Faeces, in mg/d, aufgetragen gegen die Versuchsdauer (bei 4000 ppm Futter-Sr)

pC $^{90}\text{Sr}/\text{d}$

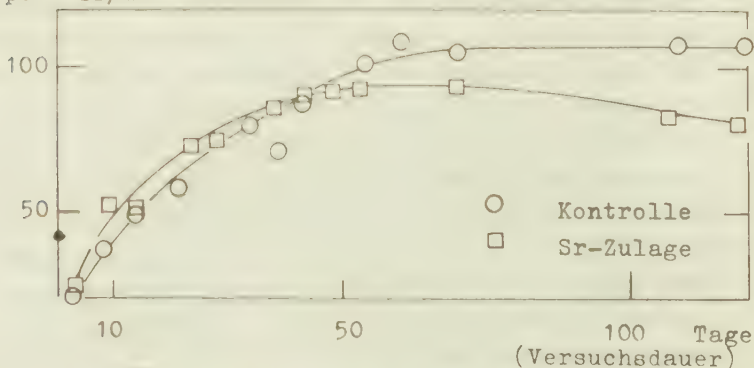


Abb. 5. ^{90}Sr -Ausscheidung in den Faeces, in pC/d, aufgetragen gegen die Versuchsdauer (bei 4000 ppm Futter-Sr)

^{90}Sr , Sr, stabil, in % der Dosis

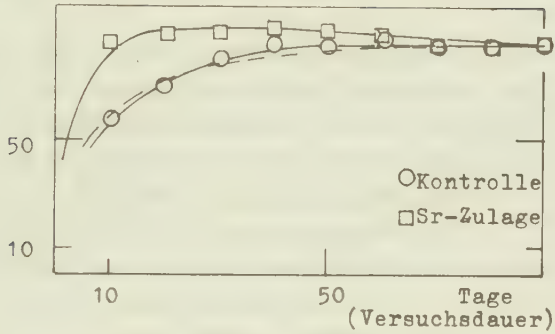


Abb. 6. Ausscheidung von ^{90}Sr und Sr (gestrichelt) in den Faeces, in % der täglichen Dosis, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer (bei 4000 ppm Futter-Sr)

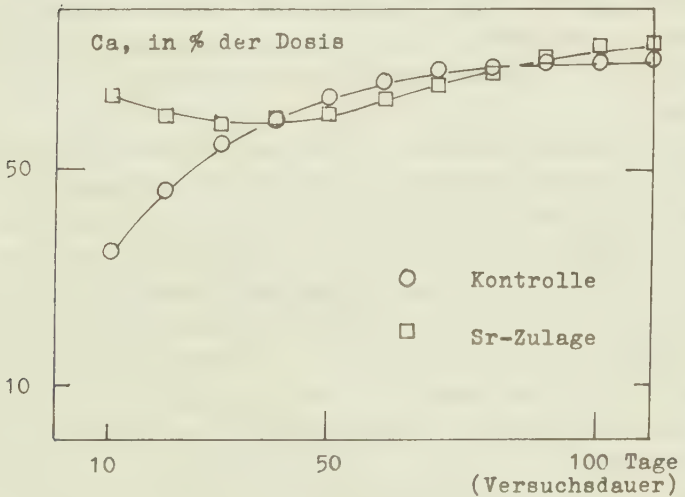


Abb. 7. Ausscheidung des Ca in den Faeces, in % des täglichen Angebotes, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, bei 4000 ppm Futter-Sr

Unter der vorliegenden Futterkontamination scheidet die Ratte der Kontrollgruppe 100 - 105 pC $^{90}\text{Sr}/\text{d}$ nach Einstellung eines Gleichgewichtswertes in den Faeces aus. (Abb. 5)

In der Gruppe mit Sr-Zulage strebt die ^{90}Sr -Ausscheidung in den ersten 20 Versuchstagen ebenfalls einem Gleichgewichtswert zu: 85 % der zugeführten ^{90}Sr -Dosis werden nicht resorbiert. (Abb. 6) In der Kontrollgruppe liegen die Werte etwas niedriger^{+) d.h. es werden einige % an ^{90}Sr mehr resorbiert. Mraz²⁵⁾ findet bei Perfu-sionsversuchen an Dünndarmschlingen der Ratte (in situ) ebenfalls eine verringerte Resorption an aktivem Sr-Isotop, wenn gleichzeitig stabiles Sr mitangeboten wird.}

Die verminderte Resorption von ^{90}Sr bei Sr-Zulage läßt sich zwanglos durch eine Verdünnung im Sinne eines Trägereffekts erklären, denn 13 - 16 % des Angebotes an stabilem Sr, das sind hier rd. 10 mg/d, werden resorbiert. (Abb. 4 und 6) MacDonald et al.²³⁾ geben 25 % für die Resorption von stabilem Sr bei der Maus an.

Die Resorption des Ca ist bei der normalen Ratte besonders am Versuchsbeginn sehr groß: Beginnt man mit gerade entwöhnten Ratten den Versuch, so liegt am 10. Versuchstag der resorbierte Anteil des Ca-Angebotes bei 60 - 70 % des Angebotes, entsprechend einer Menge von rd. 25 mg/d. Unter der Sr-Zulage ist die Ca-Resorption in den ersten 6 Versuchswochen absolut und relativ verringert. Es werden nur rd. 40 % des täglichen Angebotes eingeschleust, das sind 10 - 20 mg/d. (Abb. 3 und 7) s.a. Anh., S. 40

Später liegen die resorbierten Mengen, in % des Angebotes in beiden Versuchsserien etwa gleich bei 25 - 35 % des Angebotes, wenn auch die normale Ratte

^{+) Die sehr niedrigen Anfangswerte sind auf adsorptive Verluste (Käfig) des praktisch trägerfreien Isotops zurückzuführen.}

5 - 10 mg Ca/d absolut mehr resorbiert als die Ratte unter der Sr-Zulage. Letztere nimmt weniger Futter auf und außerdem ist im Futter ein Teil des Ca durch Sr ersetzt.

Im Plasma des Blutes hat das stabile Sr rd. 10 % des Plasma-Ca ersetzt. Im Blutplasma der Kontrolltiere beträgt die Ca-Konzentration 4.7 mVal/L, während im Blut der Tiere mit Sr-Beifütterung nur 4.1 mVal Ca/L zu finden sind. 0.5 mVal Sr/L vertreten das Ca-Defizit. (Abb. 8) Ähnliche Werte wurden schon beschrieben²⁹⁾.

Der ^{90}Sr -Plasmaspiegel liegt in beiden Gruppen bei 0.1 - 0.2 pC ^{90}Sr /ml Plasma. (Abb. 9) Bei der geringen absoluten Aktivität, die im Plasma zu finden ist, läßt sich im Rahmen der vorliegenden Meßgenauigkeit kein Gruppenunterschied erkennen.

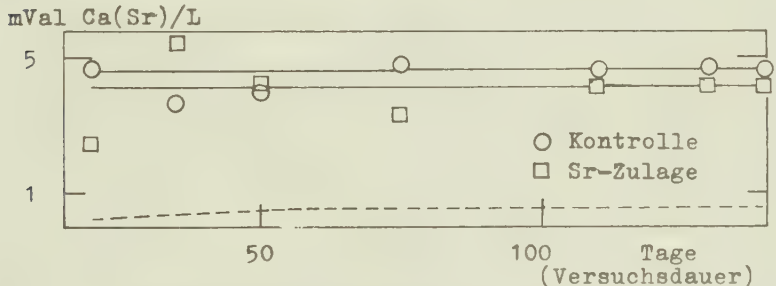


Abb. 8. Konzentration des Ca und Sr (gestrichelt) im Blutplasma, in mVal/L, gegen die Versuchsdauer (bei 4000 ppm Futter-Sr)

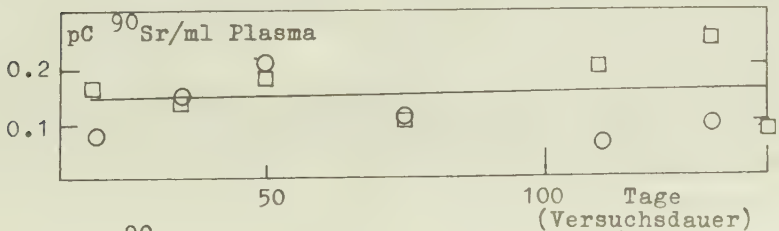


Abb. 9. ^{90}Sr -Spiegel im Blutplasma, in pC/ml, aufgetragen gegen die Versuchsdauer

3) Aufbau des Skelets. Retention von ^{90}Sr , Sr und Ca

Das Skelet steht im Mittelpunkt des Calciums- und damit auch des Strontium-Stoffwechsels. Wegen der Wichtigkeit der Retention von ^{90}Sr im Skelet wurden bei der Untersuchung des Skeletdepots Ergebnisse berücksichtigt, die bei abgestuften Sr-Zulagen im ^{90}Sr -haltigen Futter gefunden wurden.

1. Kontrolle, Sr:Ca=1:2000(4ppm Sr; ○)
2. Sr-Zulage, " 1:200(40ppm Sr; △)
3. " , " 1:20(400ppm Sr; ▽)
4. " , " 1:2(4000ppm Sr; □)

(die in Klammern angegebenen Symbole wurden in den Skizzen verwandt)

Makroskopisch fällt an den präparierten Knochen (besonders Rippen und Röhrenknochen) aus der Serie mit der höchsten Sr-Zulage (4000 ppm Sr) auf, daß sie oft geradezu groteske Verkrümmungen zeigen, ein Korrelat zu der in vivo vorhandenen leichten Deformierbarkeit der Knochen. (Abb. 10 und 11)

Diese Verformungen einzelner Skeletteile wurden schon um die Jahrhundertwende von Cramer⁸⁾ und Joeltzner³⁴⁾ an Knochen junger Hunde beobachtet, wenn sie eine Sr-haltige Diät erhielten.

Röntgenologisch entsprechen diesen Befunden (bei hoher Sr-Zulage) starke Destruktionen vor allem im Bereich der Metaphysen. (Abb. 12 und 13)

Da diese flauen Aufhellungen sehr ähnlich jenen sind, die man bei Rachitis findet, spricht man bei diesen Sr-induzierten Veränderungen von einer Strontium-"Rachitis"³¹⁾.

Die niedrigeren Sr-Zulagen ergeben im Röntgenbild keine Veränderungen. Daß diese metaphysären Bereiche nur schwach mineralisiert sind, erweist sich auch beim Veraschen der Knochen. Normalerweise bleibt ein in Form und Konsistenz sehr widerstandsfähiges



Abb. 10. Präparierte Knochen nach 100 Versuchstagen,
mittlere Reihe waagrecht = Kontrolle;
obere und untere Reihe = 4000 ppm Sr-Zulage

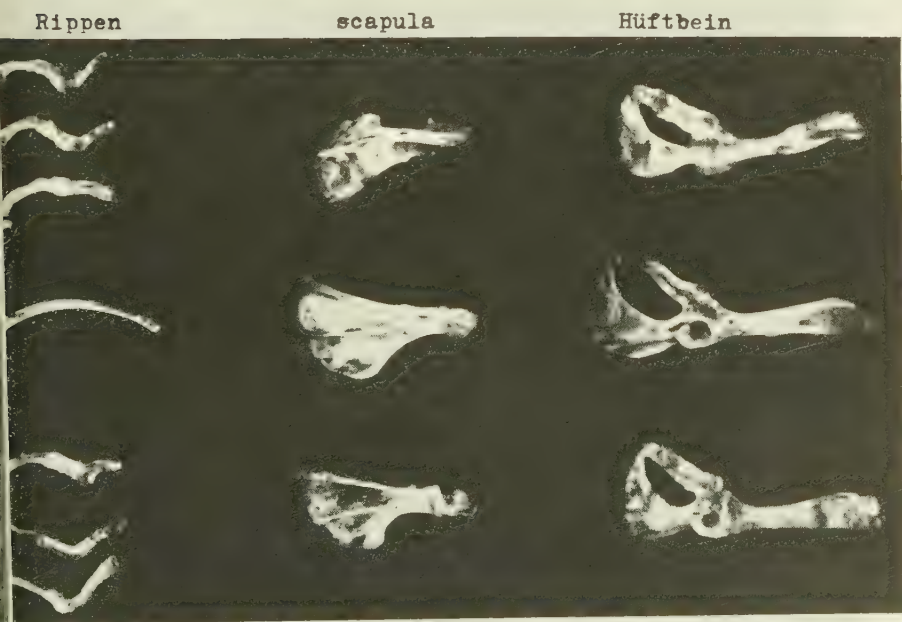


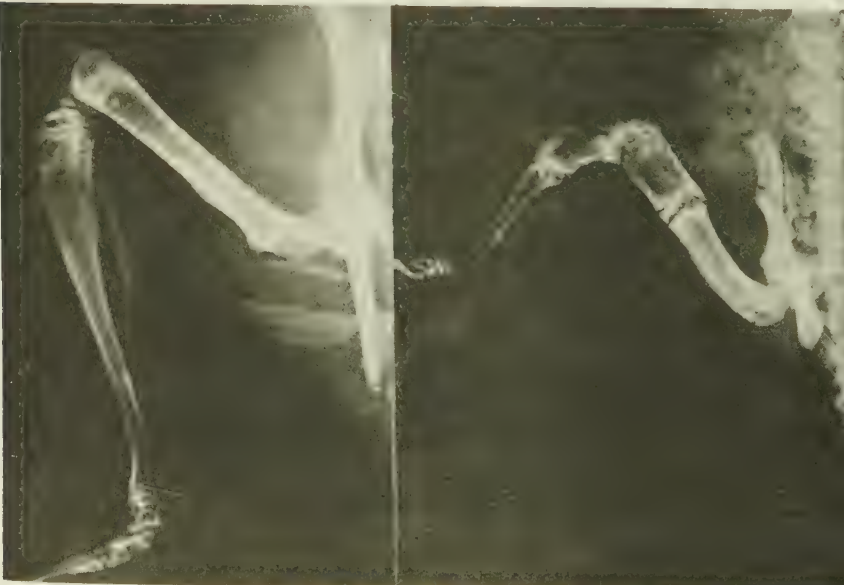
Abb. 11. Präparierte Knochen nach 100 Versuchstagen,
Mitte : Kontrolle ; oben, unten : Sr-Zulage



Kontrolle

4000 ppm Sr-Zulage

Abb. 12 . Röntgenbild am 100. Versuchstag



Kontrolle

4000 ppm Sr-Zulage

Abb. 13. Ausschnitt: hintere Extremität und Hüftbein

Gebilde zurück, das größte Ähnlichkeit mit dem ursprünglichen Knochen aufweist. Die Knochen der mit höchster Sr-Zulage gefütterten Ratten bieten meist nach dem Veraschen lockere pulverige Überreste. Ebenso wie mit steigendem Sr-Angebot im Futter das Wachstum verringert wird, ist auch der Aufbau des Skelets beeinträchtigt. Es wird die organische Matrix in geringerem Umfang synthetisiert und diese wird in unphysiologischer Weise mineralisiert.

Der absolute Mineralbestand im Skeletdepot wird durch steigende Sr-Gaben verringert.

Im Skelet einer 4 Wochen alten Ratte findet man 0.5 - 0.6 g Asche; nach 5 Monaten liegt der Wert bei 6.0 - 6.5 g.

Erhöht man den Sr-Gehalt des Kontrollfutters um den Faktor 10 (40 ppm), so können hier keine Effekte deutlich gemacht werden. Eine Erhöhung um eine weitere Zehnerpotenz (400 ppm) bringt nach 4 - 5 Versuchsmonaten einen Minusbetrag von 8 %, während bei einer 1000-fachen Sr-Anreicherung im Nahrungsangebot (4000 ppm) 15 % an skeletgebundenem anorganischem Material fehlen. Am auffälligsten ist das Defizit während des 1. Versuchsmonats. Nach 20 Tagen liefert eine normal gefütterte Ratte 1.6 g anorganisches Skeletmaterial, während die gleichaltrige Ratte bei rachitogener Sr-Dosierung im Futter eine Skeletasche von nur 0.9 - 1 g erbringt, das sind nur rd. 60 % des Kontrollwertes. (Abb. 14) s.a. Anh., S. 48 - 51

Ein Defizit an Skeletasche von 20 - 30 % gegenüber der Kontrolle wurde in Kurzzeitversuchen mit einer Versuchsdauer von 2 - 3 Wochen gefunden¹⁷⁾.

Der Gewichtszuwachs des Gesamtskelets bei einer normal ernährten Ratte erfolgt praktisch linear. Am Versuchsbeginn hat das isolierte Gesamtskelet ein Trockengewicht von 1 g; nach 4 - 5 Versuchsmonaten hat es sich verzehnfacht. (Abb. 15)

Skeletasche, in g

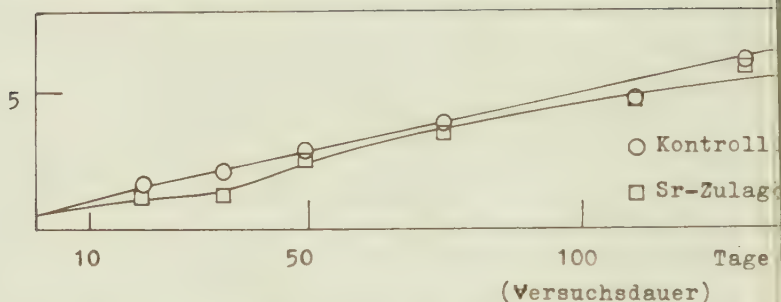


Abb. 14. Skeletasche, in g, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, bei einer Sr-Zulage von 4000 ppm

Betrachtet man das Gesamtskelet, so stellt man nach 4 Versuchsmonaten Fehlbeträge von rd. 10 % im Gewicht bei 40 ppm Sr im Futter fest. (in den ersten beiden Versuchsmonaten sind Plusabweichungen von 5 - 15 % zu konstatieren). Erhöht man auf 4000 ppm Sr, so ergeben sich in den ersten beiden Versuchsmonaten Minusabweichungen von 5 - 20 %. Dann schließt sich eine Periode mit einem um 2 - 4 % gegenüber der Kontrolle größeren Skeletzuwachs an. Nach 4 Monaten ist jedoch ein Fehlbetrag von 5 % festzustellen. (Abb. 15)

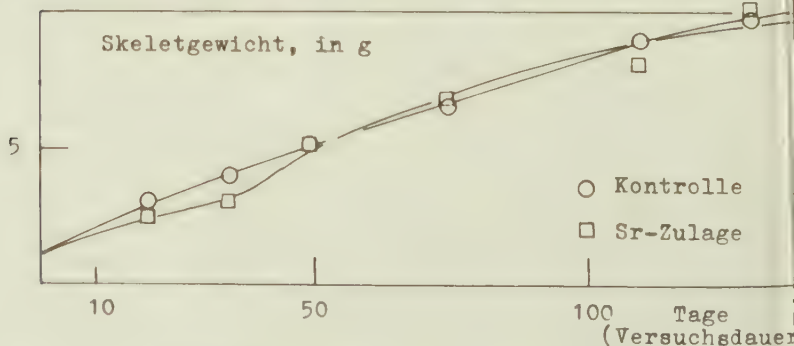


Abb. 15. Skeletgewicht, in g, (trocken), in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, bei 4000 ppm Futter-Sr

Es überlagern sich hier bei der höchsten quoad vitam tolerierten Sr-Intoxikation zwei Effekte: Zunächst wird das Gesamtskelet vermindert aufgebaut, dann gleicht aber die Osteoidwucherung bei der rachitogenen Sr-Kost den Fehlbestand an Mineral aus und zwar so weitgehend, daß zeitweilig bei absolut verminderter Mineralisierung das Skeletgewicht größer als in der Kontrolle ist. Vergleicht man den Aufbau des Skelets mit der übrigen Synthese körpereigenen Gewebes, so stellt man fest, daß üblicherweise bei einer 4 Wochen alten Ratte auf das Skeletgewicht 2.5 % des gesamten Körpergewichtes entfallen. Dieser Wert steigt im Verlaufe von 4 - 5 Versuchsmonaten auf 3.0 - 3.5 % des Körpergewichtes an. Unter einer toxischen Sr-Zulage (4000 ppm) werden bis zu 4 % des Körpergewichtes an Skeletmaterial gefunden. Diese Plusabweichung von 15 - 20 % geht nicht zu Lasten einer vermehrten Mineralisierung, sondern einer skeletspezifischen Osteoidproliferation, ein Befund, der auch schon von anderen Autoren erhoben wurde²³⁾¹⁷⁾²⁹⁾³⁵⁾.

Bei 10 mal niedrigerer Sr-Dosierung ist das auf das Körpergewicht bezogene Skeletgewicht um 6 - 7 % leichter als in der Kontrolle. Demnach wirken sich die Sr-induzierten Schäden im Bereich des Skeletaufbaus stärker aus als beim Aufbau des übrigen Körpergewebes.

Inwieweit Synthese und Funktion der organischen Knochenmatrix durch die Sr-Verfütterung in Mitleiden-schaft gezogen ist, erweist die Betrachtung der Mineralkonzentration des Knochens, angegeben als Skeletasche in % des Skeletgewichtes.

Bei einer gesunden Ratte strebt der Anteil an anorganischer Knochenmatrix Werten zu, die bei 66 - 68 % des getrockneten Knochens liegen. (Abb. 16)

Bei 400 ppm Sr-Zulage ist trotz eines Fehlbetrages

Skeletasche, in % Skeletgewicht

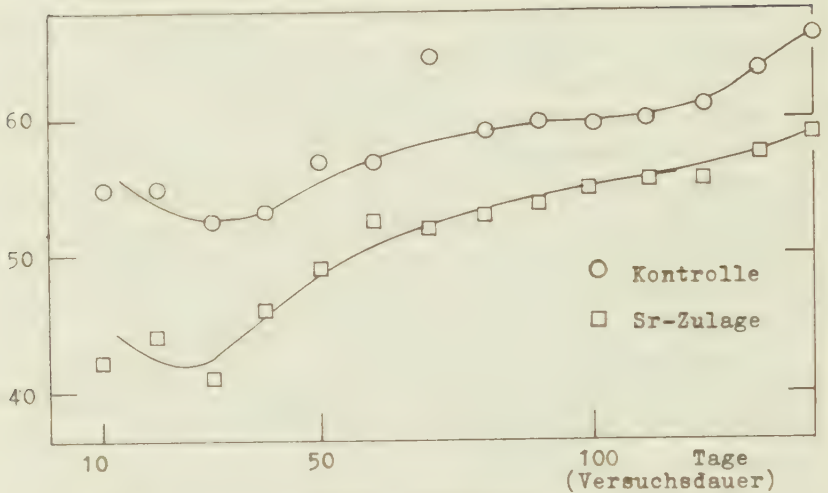


Abb. 16. Mineralbestand des Skelets, Skeletasche in % des Skeletgewichtes, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, bei 4000 ppm Futter-Sr

von 8 % an absolutem Mineralbestand die vorhandene organische Matrix hypermineralisiert. Der Mineralgehalt des Skelets ist während der gesamten Versuchsdauer um 3 - 10 % höher als in der Kontrollgruppe, d.h. bei einem Mangel an Depotmineral ist das vorhandene, ungenügend synthetisierte Osteoidgewebe mit Mineral überladen. Beim Angebot einer rachitogenen Sr-Kost erweist die Betrachtung des Verhältnisses Skeletasche in % des Skeletgewichtes, daß die Osteoidwucherung bei einem um 5 % verminderten Skeletgewicht den tatsächlich vorliegenden Mineralmangel verschleiert. Vor allem zu Versuchsbeginn liegt die Mineralisierung besonders stark darnieder. Im ersten Versuchsmonat entfallen normalerweise 55 % des getrockneten Skelets auf anor-

ganisches Material; hier findet man Werte, die um 45 % liegen.

Nach 4 - 5 Versuchsmonaten ist der Mineralgehalt des Skelets um 11 - 12 % geringer als in der Kontrolle gefunden wird.

Die rachitogene Sr-Zulage bewirkt also eine gestörte Mineralisierung der organischen Grundsubstanz, die kompensatorisch vermehrt angelegt wird.

Während normalerweise Zuwachsraten von rd. 40 mg Asche/Tag im Skelet erwartet werden können, liegen die Werte bei toxischer Sr-Gabe im Anfang weit darunter, dann für eine kurze Zeit über den Zuwachsraten in der Kontrollgruppe, um dann wieder geringere Werte anzunehmen.

Der Ca-Gehalt der anorganischen Knochenmatrix liegt normalerweise je nach Lebensalter bei 36.5 - 38.5 Gewichts-%, bezogen auf das Aschematerial des Knochens, ein Wert, den auch Schmid²⁹⁾ angibt. Das sind 9.2 - 9.6 im Skelet fixierte mgAtome/g Asche. (Abb. 17)

Für den Einbau des Ca in das Skelet werden anfänglich 40 %, später 20 - 25% des täglichen Ca-Angebotes verwandt, das sind 15 - 20 mg Ca/Tag. (Abb. 18)

Die rachitogene Sr-Beifütterung senkt den Ca-Gehalt der Knochenasche beträchtlich. Von den bei der Kontrolle im Gleichgewicht gefundenen 37 Gewichts-% bleiben ebenfalls im Gleichgewicht, das nach 1 - 2 Versuchsmonaten erreicht ist, noch 33 Gewichts-% übrig, das sind 8.2 mgAtome/g Asche. Schmid²⁹⁾ findet ein Absinken auf 29 - 32 bzw. 35 Gewichts-% nach 150 Versuchstagen je nach Lebensalter bei der Erstverfütterung von Sr.

Anstelle des Calciums wird in zunehmendem Umfang Sr in das Skelet eingebaut. Nach 130 Tagen ist ein Gleichgewichtswert erreicht, wobei 7 Gewichts-% der Knochenasche auf stabiles Sr entfallen, ein Wert der auch von anderen Autoren angegeben wird²⁹⁾²³⁾. (Abb. 18a)

Das sind 0.8 mgAtome Sr, gebunden pro g Knochenasche. $T_{1/2}$ für diesen Einlagerungsvorgang beträgt 18 Tage, d.h. nach knapp 3 Wochen ist der halbe Sättigungswert für die Einlagerung von stabilem Sr erreicht. Zu diesem Zeitpunkt ist jedes 20. Ca-Atom durch ein Sr-Atom ersetzt, während im Gleichgewicht nach 130 Tagen jedes 10. - 12. Ca-Atom durch stabiles Sr ersetzt ist, ein Befund, der von Ratte²⁹⁾ und Maus²⁶⁾ schon bekannt ist. Immerhin gelangen 3 - 4 % des täglichen Sr-Angebotes in das Skelet (Abb. 20), während sich die Retention des Ca, in % des Angebotes, nach einem overshoot als Antwort auf die anfänglich gehemmte Calcifizierung auf Werte 20 % einpendelt, das sind dann 9 - 11 mg Ca pro Tag (Abb. 18)

Ca, in % Skeletasche

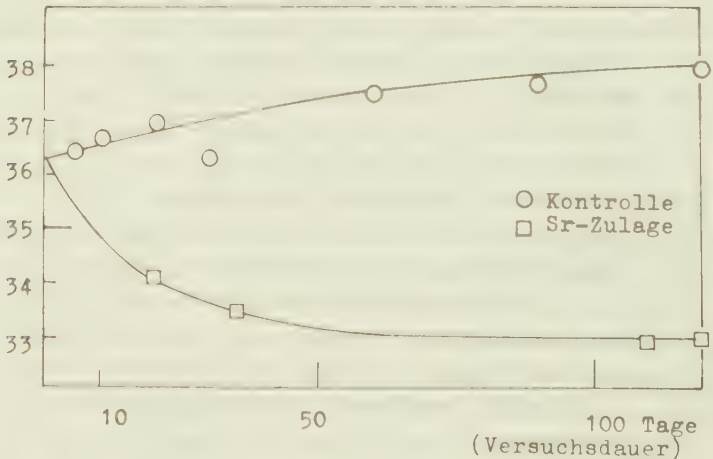


Abb. 17. Ca-Gehalt der Skeletasche, in % der Asche, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei einer Sr-Zulage von 4000 ppm im Futter

in % des Angebotes

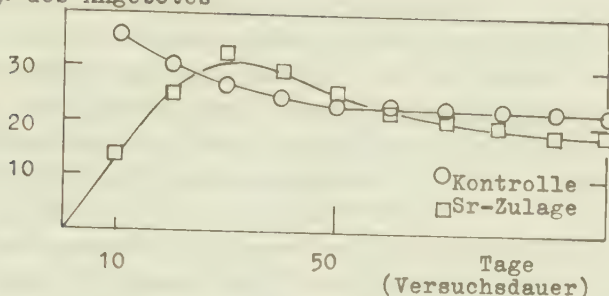


Abb. 18. Ca-Einbau in das Skelet, in % des täglichen Angebotes in der Nahrung, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, bei einem Sr-Gehalt im Futter von 4000 ppm

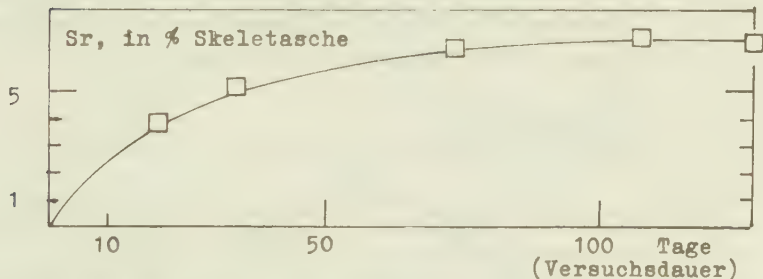


Abb. 18a. Sr-Gehalt der Skeletasche, angegeben in % der Asche, aufgetragen gegen die Versuchsdauer, bei 4000 ppm Futter-Sr

Bei einer ^{90}Sr -Kontamination des Futters von 1800 ± 100 S.U. findet sich an Sr-Aktivität im Skelet der normalen Ratte $160 \text{ pC } ^{90}\text{Sr/g}$ Asche als Gleichgewichtswert, der nach 50 - 60 Tagen erreicht wird. Nach 4 - 5 Versuchsmonaten sinkt der Gehalt der Skeletasche um 2 % gegenüber dem maximalen Gleichgewichtswert ab.

Bei einer Sr-Zulage, die dem 10-fachen des Futter-Sr in der Kontrolle entspricht, kann eine Tendenz diskutiert werden dahingehend, daß eine Verminderung des ^{90}Sr -Gehalts der Skeletasche festzustellen ist, die sich mit fortschreitender Versuchsdauer verwischt.

In den ersten Versuchswochen werden Werte gefunden, die 6 - 8 % unter jenen der Kontrolle liegen.

Bei einem gegenüber der Kontrolle 100-fach erhöhtem Sr-Angebot finden sich im Versuchsanfang Werte, die geringer als in der Kontrolle sind. Nach 50 - 60 Tagen sind die Befunde identisch mit denen in der Kontrolle, während nach 4 - 5 Versuchsmonaten ein Defizit von 4 - 5 % festzustellen ist. Auf die Retention im Gesamtskelet bezogen vergrößert sich das Defizit auf 9 - 10 %.

Die 1000-fache Steigerung der Sr-Zulage (in der rachitogenen Diät) liefert nach 50 - 60 Tagen einen Gleichgewichtswert, der 110 - 115 pC $^{90}\text{Sr/g}$ Skeletasche beträgt, das ist gegenüber der Kontrolle ein Defizit von 27 - 31 % sowohl im Gehalt der Asche wie auch bezüglich der Retention im Gesamtskelet. (s.a. Anh., S. 48 - 52)

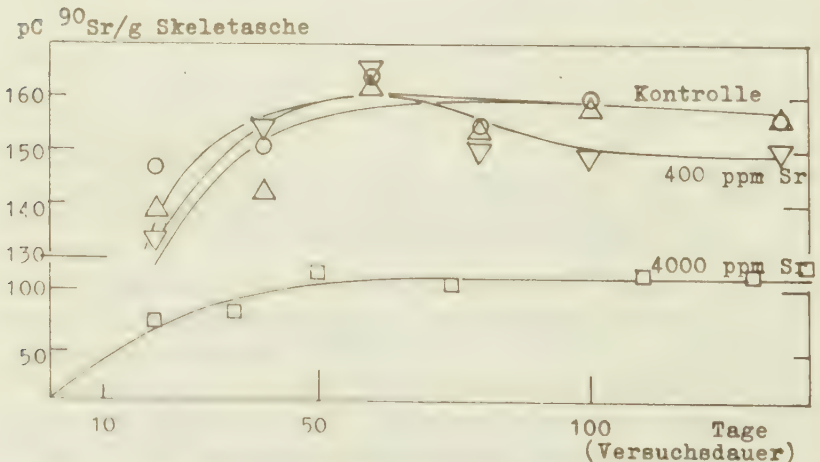


Abb. 19. ^{90}Sr -Gehalt der Skeletasche, angegeben in pC/g Asche, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, bei verschiedenen Sr-Zulagen (bei 130 ändert sich der Ordinatenmaßstab)

Die sinkende Retention von ^{90}Sr im Skelet bei steigendem Angebot von stabilem Sr lässt sich ebenfalls im Sinne eines Trägereffektes deuten.

4 - 6 % des täglichen ^{90}Sr -Angebotes gelangen bei der normalen Ratte in das Skelet; eine Sr-Beifütterung in rachitogener Dosierung senkt diesen Wert auf 2.5 - 4.5 %.(Abb. 20)

Bei einem anderen Langzeitversuch (über 36 Wochen) wird bei einer Sr-Zulage von 1 - 50 mg Sr/d eine ^{90}Sr -Retention von 4 - 5 % der täglichen Dosis angegeben⁹⁾.

% der Dosis, ^{90}Sr und Sr, stabil

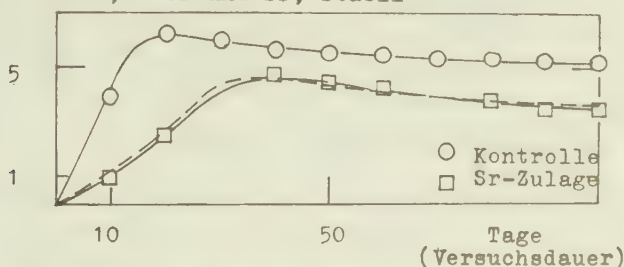


Abb. 20. Einbau von ^{90}Sr und Sr, stabil (gestrichelt), in % des täglichen Angebotes, in das Skelet, aufgetragen gegen die Versuchsdauer, bei 4000 ppm Futter-Sr

4) Ausscheidung von ^{90}Sr , Sr und Ca via Niere

Die Untersuchungen zur Ausscheidung im Harn wurden bei einem Angebot von 4000 ppm Sr im ^{90}Sr -haltigen Futter durchgeführt.

Die Ablagerung des radioaktiven Sr im Knochen ist durch die Sättigung des mineralischen Anteils mit stabilem Sr vermindert. Dies führt zu einer erhöhten Ausscheidung des ^{90}Sr im Harn bei Sr-Zulage: 9 - 10 % des täglichen Angebotes von ^{90}Sr und stabilem Sr (im Anfang sind es 13 - 16 %) werden durch die Niere ausgeschieden.

^{90}Sr , Sr, stabil, in % der Dosis

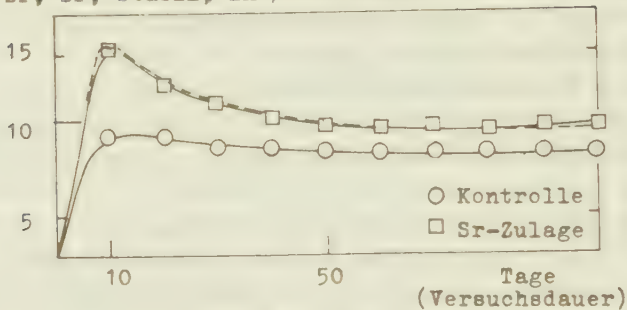


Abb. 21. Ausscheidung des ^{90}Sr und des stabilen Strontiums, in % der Dosis, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, bei 4000 ppm Futter-Sr (Sr, stabil, gestrichelt)

Ca, in % des Angebotes

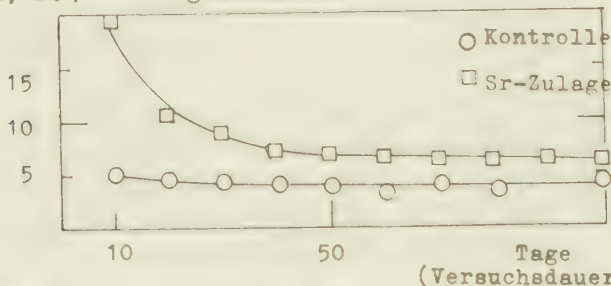


Abb. 22. Ausscheidung des Ca, in % des täglichen Angebotes, im Harn, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, bei 4000 ppm Futter-Sr

Die normale Ratte scheidet 7 - 8 % des täglichen ^{90}Sr -Angebotes aus, wenn ein entsprechend kontaminiertes Futter (Sr-frei) angeboten wird. (Abb. 21)

Das aus dem Skelet verdrängte Ca erhöht durch die gestörte Mineralisierung die Ca-Ausscheidung im Harn auf 6 - 7 %. Im Anfang liegen sogar die Werte bei 20 %. Normalerweise werden 4 % des täglichen Ca-Angebotes durch die Niere ausgeschieden. (Abb. 22)

D. Bilanz und Zusammenfassung

Legt man wachsenden Ratten im täglich aufgenommenen Futter kontinuierlich stabiles Sr (als Chlorid) in solchen Mengen zu, daß das Futter 0.4 Gewichts-% (= 4000 ppm Sr) an Sr enthält, so zeigen sich deutliche Veränderungen im Allgemeinverhalten (verringerte Futteraufnahme und vermindertes Wachstum), im Röntgenbild (Knochendestruktionen) und im Mineralstoffwechsel. Am deutlichsten werden solche Unterschiede, wenn man nicht die absoluten Zahlenwerte des Mineralstoffwechsels miteinander vergleicht, sondern %-Zahlen, die auf das tägliche Angebot des jeweiligen Stoffes bezogen werden. Auch diese Zahlen erhalten erst im Rahmen einer Bilanz jenes Gewicht, das ihnen zukommt.

Tabelle 2 : Bilanz des stabilen Sr (4000 ppm Sr)

Versuchs- tag Ver- teilung	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Skelet	1	3	5	5	4	4	4	4	4	4
Harn	16	13	11	10	10	9	9	9	10	10
Faeces	86	76	78	80	82	84	84	86	85	85

Bilanz 1'3 92 94 95 96 97 97 99 99 99

15 % des zugeführten stabilen Sr werden resorbiert;
10 - 16 % werden im Harn wieder ausgeschieden und
4 - 5 % werden im Skelet retiniert.

Die Resorption des Ca wird durch den Zusatz an Sr nach einer anfänglichen Verminderung nicht nennenswert verändert. Die durch das Sr aus dem Skelet verdrängten Anteile des Ca werden via Niere eliminiert. Die Resorption des Ca liegt in beiden Gruppen (nach anfänglichen Spitzen) bei 30 - 40 %.

Tabelle 3 : Bilanz des Calciums

Versuchs- tag Ver- teilung	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Skelet	14 <u>37</u>	25 <u>30</u>	33 <u>27</u>	30 <u>25</u>	26 <u>24</u>	23 <u>23</u>	21 <u>23</u>	20 <u>23</u>	19 <u>23</u>	18 <u>23</u>
Harn	20 <u>5</u>	11 <u>4</u>	9 <u>4</u>	7 <u>4</u>	7 <u>4</u>	7 <u>4</u>	6 <u>4</u>	6 <u>4</u>	6 <u>4</u>	6 <u>4</u>
Faeces	63 <u>35</u>	59 <u>46</u>	58 <u>55</u>	59 <u>60</u>	60 <u>63</u>	63 <u>66</u>	65 <u>67</u>	68 <u>68</u>	71 <u>71</u>	73 <u>72</u>
Bilanz	97 <u>77</u>	95 <u>80</u>	100 <u>86</u>	96 <u>89</u>	93 <u>91</u>	93 <u>92</u>	92 <u>94</u>	94 <u>95</u>	96 <u>98</u>	97 <u>99</u>

(die unterstrichenen Werte gelten für die Kontrolle)

Im Skelet werden in der Kontrollgruppe 23 - 25 % (anfänglich mehr) retiniert; bei Sr-Zulage liegen die Werte um 20 %. Das Minus an Retention von Ca wird durch ein Plus in der Harnausscheidung wettgemacht; 4% in der Kontrolle und 6 % in der Gruppe mit Sr-Beifütterung.

Bei einer Verfütterung von ^{90}Sr (1800 S.U.) zeigt das instabile Isotop ein unterschiedliches Verhalten im Stoffwechselweg bei Sr-freier und Sr-haltiger (400 ppm) Diät. Bei Sr-angereichertem Futter ähnelt die Verteilung weitgehend der, wie sie beim stabilen Isotop gefunden wird.

15 % des täglich angebotenen ^{90}Sr werden resorbiert; durch einen Zusatz an stabilen Sr ist die Resorption am Versuchsanfang geringfügig vermindert. Die Sr-Sättigung des Skelets erniedrigt den Einbau des strahlenden Isotops in das Skelet um fast 1/3.

Das verdrängte ^{90}Sr wird vermehrt im Harn ausgeschieden.

Bei Verfütterung von ^{90}Sr ohne Zusatz von stabilem Sr werden 5 - 6 % im Skelet retiniert und via Niere werden 8 % ausgeschieden. Eine Zulage an Sr in den angegebenen Mengen verändert die Werte in dem beschriebenen Sinn: 3 - 5% Retention und 9 - 10 % Ausscheidung.

Tabelle 4 : Bilanz des ^{90}Sr

Versuchs- tag Ver- teilung	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Skelet	1 4	3 6	4 6	5 6	5 6	4 6	4 5	4 5	4 5	3 5
Harn	16 2	13 2	11 8	10 8	10 8	10 8	9 8	9 8	10 8	10 8
Faeces	85 56	88 71	90 79	92 84	90 85	88 87	86 88	84 87	85 86	85 86
Bilanz	102 69	104 86	105 93	107 98	105 99	102 101	99 101	97 100	99 99	98 99

II. Schlußbetrachtung

Die Entscheidung, ob man eine Sr-Zulage in der Nahrung des Menschen in Erwägung ziehen sollte, um eine Kontaminierung des Skelets mit den strahlenden Isotopen dieses Elementes zu vermindern, ist recht zweifelhaft.

Zwar vermindert eine gleichzeitige Aufnahme von stabilem Sr mit ^{90}Sr -verseuchter Nahrung in recht erheblichem Umfang die Retention des Spaltproduktes, aber die Folgen einer massiven Sr-Intoxikation sind sehr schwerwiegend.

Da schon Dosierungen von stabilem Sr im Futter der

Ratte im biologischen Bereich Schäden setzen, ohne daß eine merkliche Dekontamination zu erzielen ist, erscheint dieser Weg wenig aussichtsreich, das Skelet von ^{90}Sr zu befreien.

Tabelle 5 zeigt Vor- und Nachteile von abgestufter Sr-zufuhr; Spalte 2 : Retentionsverminderung von ^{90}Sr im Skelet, in % und Spalte 1 : Verminderung des Wachstums, ebenfalls in %.

Tabelle 5 : Sr-Zulagen , Wachstum und Retention von ^{90}Sr

Sr-Gehalt im Futter	1	2
	Gewichts- verlust, in %	^{90}Sr -Retentions- verminderung, in %
4 ppm ⁺)	0	0
40 "	3	0
400 "	8	5
4000 "	20	30

+/- = Kontrolle

F. A n h a n g

I. Methodik

1. Futter.

Als Futtergrundlage wurde die von Sherman vorgeschlagene Diät, bestehend aus 68 % Weizenbackschrot (K. Hochhaus KG., Finthen/Mainz), 30 % Magermilchpulver (Schwarzwaldmilch GmbH, Offenburg) und 2 % Torulahefe (Zellstoffabrik Waldhof, Wiesbaden-Kostheim) verwandt.

Das Futter hat einen durchschnittlichen Aschegehalt von 3.1 - 3.6 %. Der Proteingehalt wurde zu 0.19 - 0.20 g Protein/g Futter bestimmt. 0.4 % des Futters (= 11.5 % der Futterasche) entfallen auf Ca ; das Ca/P -Verhältnis beträgt 0.6.

An stabilem Strontium (als Chlorid) wurde dem Futter so viel zugemischt, daß der Gehalt

- | | |
|----------|----------------------|
| 1) 0.004 | Gewichts-% (=40 ppm) |
| 2) 0.04 | " " 400 " |
| 3) 0.4 | " 4000 " |

beträgt.

Die Kontaminierung erfolgt durch Beimischen einer Futtervermischung. Diese Vermischung wird wie folgt erhalten: Neutralisierte $^{90}\text{SrCl}_2$ - Lösung (Institut für Anorganische Chemie und Kernchemie, Universität Mainz) wird auf Mondamin aufgetropft, bei 105°C . getrocknet und anschließend wird die Masse gemörsert und mit einer kleinen Futtermenge vermahlen. Diese Vermischung wird dem Gesamtfutter beigemischt.

Die Kontamination des angebotenen Futters beträgt $1800 \pm 100 \text{ pC } ^{90}\text{Sr/g}$ Nahrungscalcium. Dieser Wert entspricht der 260-fachen Veräuscherung der Milch im Jahre 1957: 7 S.U.²⁰⁾.

2. Tierversuche.

Es wurden rd. 40 männliche Ratten (Stamm Sprague Dawley), bezogen von der Versuchstier-Zuchtanstalt E. Gassner, Ottobrunn/München) mit einem Körper-

gewicht von 50 - 60 g (Setzgewicht) in den Versuch genommen.

Die Tiere wurden in Einzelkäfigen mit Drahtboden gehalten. Der Versuchsraum (Dunkelraum) war klimatisiert ($23 \pm 1^{\circ}\text{C}$. und $50 \pm 10\%$ Luftfeuchtigkeit).

Das Trockenfutter (s. unter 1) wurde in täglich eingewogenen Mengen beginnend mit 10 g/Tag bis zu 17 g/Tag, Wasser ad libitum, angeboten. Ein an der Stirnseite des Käfigs befestigtes Laufrohr stellt die Verbindung zwischen Käfig und Freßnapf her derart, daß nur relativ wenig Futter verschleppt werden kann.

Die eingewogene Futtermenge wurde während einer Dekade konstant gehalten; die nicht aufgenommene Futtermenge wurde gesammelt und nach jeder Dekade zurückgewogen. Zur Beobachtung des Wachstums wurden die Tiere nach jeder Dekade gewogen. Die Versuchsdauer betrug 140 Tage.

Im Abstand von 15 - 35 Tagen wurden 5 - 10 Tiere/Gruppe in CHCl_3 -Narkose entblutet, evisceriert und bei -20°C . eingefroren.

Die Haltung der Tiere, die zum Studium des Stoffwechsels gesetzt wurden, weicht etwas von der oben beschriebenen (im Wachstumsversuch) ab. Die Tiere wurden in zylindrischen Gefäßen aus Plexiglas mit eingesetztem Drahtboden gehalten. Harn und Faeces wurden in einem Kunststofftrichter aufgefangen. Ein im Trichterhals befindliches Netz aus Kunststoff hält die Faeces zurück und der ablaufende Harn wird in einer Kunststoffflasche gesammelt. Von 25 Einzeltieren wurden während der gesamten Versuchsdauer Harn und Faeces im Abstand von 4 - 6 Tagen gesammelt und aufgearbeitet.

3. Aufarbeitung des organischen Materials

Trockene Veraschung

A. Futterproben.

Das Futter wurde im Monatsabstand hergestellt. Von

jeder Futtermischung wurden zu Anfang und zu Ende eine Probe (von 180 g) entnommen, bei 105°C. getrocknet und bei 600°C im Muffelofen verascht. Für die N-Bestimmung wurde eine kleinere Probe entnommen.

b. Skeletproben.

Die Knochen wurden nach einer in der Literatur vorgeschlagenen Methode^{29a)} durch 1- bis 2-stündiges Kochen der Tierkadaver in 0.01 n NaOH, Präparieren und anschließendes Bürsten von den anhaftenden Weichteilen befreit. Das Skelet des Einzeltieres wurde 48 Stunden bei 105°C. getrocknet. Nach einer Zweifachwägung wurde das Knochenmaterial bei 600°C. im Muffelofen verascht und die Ascherückstände erneut gewogen. Jedes Einzelskelet wurde in einer Achatreibeschale gemörsert. Das Aschepulver wurde in 2 - 15 Portionen zu 500 mg der Aktivitätsmessung zugeführt. Anschließend wurden Bestimmungen für Ca durchgeführt.

C. Faecesproben.

Das gesammelte Material wurde lufttrocken im Muffelofen verascht.

Nasse Veraschung^{35a)}

D. Plasmaproben.

Das Tier wurde in Narkose entblutet (durch Eröffnen von Thorax und Herz). Durch Zusatz einiger Tropfen einer 3%igen Heparinlösung wurde die Gerinnung gebremst. Die zellulären Bestandteile wurden abzentrifugiert und der Plasmaüberstand wurde nach Zusatz einiger ml HNO₃ fum. abgeraucht. Die eingeeengte Aschelösung wurde mit Wasser aufgenommen, unter Zusatz einiger Tropfen Perhydrol erneut erhitzt und nach dem Abkühlen filtriert. Die Aufbewahrung erfolgte in Kautex-Flaschen.

E. Harnproben. Aufarbeitung wie D.

4. Messung

a. ^{90}Sr -Bestimmung in Plasma und Harn.

Die salpetersauren Aschelösungen wurden nach der sog. Nitratmethode^{21a)}, einem spezifischen Trennungsgang für Strontium, die für die Verarbeitung organischen Materials eine gewisse Abänderung erfahren hat^{2a)}, weiter verarbeitet. Die in dieser Arbeit verwandte Vorschrift^{2a)} wird in Anlehnung an die Literatur in Abschnitt III. Analysenmethoden gebracht.

Nach Beendigung des Sr-Trennungsganges werden die Lösungen bis zur Einstellung des radioaktiven Gleichgewichtes $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ in saurer Lösung, die Y-Trägerenthält, in Kautex-Flaschen gelagert.

Zur Herstellung des Y-Meßpräparates wird das Y als Oxalat ausgefällt und in einer Antikoinzidenzanlage (Tracerlab, CE-14 Low Background Beta Counter) 100 Minuten gemessen. Apparative Schwankungen werden durch Vergleichsmessungen eines ^{36}Cl -Standardpräparates ausgeglichen. Die Zählausbeute (48 %) wurde mittels eines ^{90}Y -Präparates, das aus einer käuflichen ^{90}Sr -Eichlösung hergestellt wurde, bestimmt. Durch flammenphotometrische Bestimmung von Sr und gravimetrische Bestimmung des Y wird die zur Korrektur notwendige chemische Ausbeute ermittelt.

b. ^{90}Sr -Bestimmung in Skelet-, Futter- und Faecesasche.

Die Bestimmung erfolgte durch Direktmessung der Aschen in 500 mg Portionen mit einem Geiger-Müller-Zählrohr bei gekoppeltem Probenwechsler und Zeitschreiber bei entsprechender Impulsvorwahl (Friesseke & Hoepfner, Erlangen-Bruck, FH 49/FH 448/FH 449).

Zur Eichung dieser Meßmethode wurden Präparate benutzt, die zuvor einem speziellen Sr-Trennungsgang unterworfen wurden und in der oben erwähnten Antikoinzidenzanlage gemessen wurden.

5. Fehlerbetrachtung

Die Fehler bei einem Tierversuch sind relativ groß. Sie können bis zu 30 % bei einzelnen Aussagen ansteigen. Die fehlerhaften Abweichungen sind bei Experimenten am lebenden Organismus immer größer als bei Untersuchungen in vitro. Es sind zwei Einzugsfelder für die Fehler hier zu berücksichtigen: 1) Fehler, von der Tierhaltung herrührend und 2) Fehler, die von der chemisch-messenden Seite herkommen.

Man kann die Fehlerbreite herabdrücken, indem man eine große Tierzahl zur Mittelwertsbildung heranzieht. Die bequemste Möglichkeit, trotz eines großen Fehlers bei der Einzelaussage eine einwandfreie Aussage im gesamten zu erhalten, liegt im Setzen einer Kontrollgruppe neben den eigentlichen Versuchsgruppen. Bei den Werten, die man von diesen Gruppen erhält, gehen alle Fehler der Tierhaltung und chemischen Analytik gleichermaßen mit ein wie bei der Kontrollgruppe. Im folgenden sind die Fehler der in der Arbeit beschriebenen Ergebnisse zusammengestellt.

Die Fehler bei den ^{90}Sr -Bestimmungen sind größer als die der Ca-Bestimmung. Man rechnet mit einem statistischen Fehler von 5 - 10 %, herrührend von der ^{90}Y -Messung bzw. von der ^{90}Sr -Direktmessung. Außerdem die Fehler, die bei der chemischen Ausbeutebestimmung von Sr und Y auftreten. Die Bestimmung des Sr erfolgt flammenphotometrisch mit einem Fehler von 1 %, beim Y gravimetrisch ebenfalls mit einem Fehler von 1 %.

Zusammenstellung der bei den einzelnen Untersuchungen aufgetretenen Fehler

1) Futteraufnahme	
a) Einwaage und Rückwaage	2-7 %
b) N-Bestimmung	1 %
c) Ca-Bestimmung	5 %
d) Kontaminierung	2-9 %
2) Gewichtszunahme	2-3 %
3) Skelettwachstum	
a) Skelettrockengewicht	3-7 %
b) Gewicht der Skeletasche	7-10 %
c) KG-bezogenes Skeletgewicht	10 %
d) Mineralbestand (Skelet)	20 %
e) Mineralisierungsrate	6 %
f) Ca-Gehalt (Skeletasche)	3 %
g) ^{90}Sr -Gehalt der Skeletasche	10 %
4) Faeces-Ausscheidung	
a) Ca und Sr	15-25 %
b) ^{90}Sr	15-30 %
5) Harn-Ausscheidung	
a) Ca und Sr	10-15 %
b) ^{90}Sr	10-20 %
6) Blutspiegel	
a) Ca und Sr	5-10 %
b) ^{90}Sr	20-25 %

II. Tabellen

Aufnahme von Futter (g), ^{90}Sr (pC), Sr (mg) und Ca (mg)
pro Tag

4000 ppm Sr im Futter

(Wachstumsversuch)					(Stoffwechselversuch)			
De- kade	g F ⁺	^{90}Sr (pC)	Sr (mg)	Ca (mg)	g F ⁺	^{90}Sr (pC)	Sr (mg)	Ca (mg)
1.	9.5	68.4	38.0	37.1	7.3	52.6	29.2	28.5
2.	10.9	78.5	43.6	42.5	10.4	74.9	41.6	40.6
3.	12.3	88.6	49.2	48.0	12.4	89.3	49.6	48.4
4.	13.8	99.4	55.2	53.8	13.5	97.2	54.0	52.7
5.	14.8	106.6	59.2	57.7	14.0	100.8	56.0	54.6
6.	15.3	110.2	61.2	59.7	14.3	103.0	57.2	55.8
7.	15.5	111.6	62.0	60.5	14.3	103.0	57.2	55.8
8.	15.6	112.3	62.4	60.8	14.2	102.2	56.8	55.4
9.	15.6	112.3	62.4	60.8	13.8	99.4	55.2	53.8
10.	15.5	111.6	62.0	60.3	13.4	96.5	53.6	52.3

Kontrolle

1.	11.1	79.9		44.4	10.0	72.0		40.0
2.	12.7	91.4		50.8	12.0	86.0		48.0
3.	14.0	100.8		56.0	13.3	95.8		53.2
4.	15.2	109.4		60.8	14.5	104.4		58.0
5.	16.0	115.2		64.0	15.4	110.9		61.6
6.	16.3	117.4		65.2	16.0	115.2		64.0
7.	16.5	118.8		66.0	16.4	118.1		65.6
8.	16.6	119.5		66.4	16.8	121.0		67.2
9.	16.7	120.2		66.8	16.9	121.7		67.6
10.	16.7	120.2		66.8	16.9	121.7		67.6

⁺) Futter

Mittlere Gewichtszunahme, summierend, in g (experimentell ermittelt), bei einem Anfangsgewicht von 50 (Sr) - 52 (Ko) g

Ver- suchs- woche	Sr-Zulage(4000 ppm) Wachstums- versuch	Stoff- wechsel- versuch	Wachstums- versuch	Stoff- wechsel- versuch
1.	25	19	25	28
2.	49	37	52	61
3.	51	45	58	61
4.	60	65	72	82
5.	88	87	98	99
6.	100	105	114	124
7.	124	120	146	140
9.	150	153	176	182
10.	163	167	198	202
11.	158	169	199	201
12.	160	165	204	207
16.	-	185	226	228
19.	-	190	224	224
20.	-	160	224	-

(graphisch gemittelt, aus Kurven mit obigen Werten)

De- kade	Sr-Zulage (4000 ppm)	Kontrolle
1.	24	38
2.	50	57
3.	76	85
4.	100	114
5.	126	142
6.	146	170
7.	157	191
8.	167	207
9.	174	218
10.	178	223
11.	180	224
12.-14.	180	225

Mittlere Gewichtszunahme, summierend, in g
(experimentell ermittelt)

De- kade	Sr-Zulage		Kontrolle
	400 ppm	40 ppm	
1.	33	33	34
2.	47	49	52
3.	74	77	75
4.	(108)	(116)	(111) ⁺
5.	127	128	128
6.	142	149	147
7.	167	172	174
8.	(202)	(204)	(205)
9.	208	207	200
10.	(219)	(220)	(211)
11.	218	216	218
12.	219	227	236
13.	228	244	246

⁺) in Klammern: Tiere waren zum Zeitpunkt der Fägung nicht nüchtern

(graphisch gemittelt, aus Kurven mit obigen Werten)

De- kade	400 ppm Sr	40 ppm Sr	Kontrolle
1.	25 (30)	24 (31)	24 (32)
2.	49 (30)	50 (31)	50 (32)
3.	73 (25)	75 (26)	75 (27)
4.	96 (25)	100 (26)	101 (27)
5.	120 (20)	126 (16)	126 (22)
6.	144 (20)	150 (21)	152 (22)
7.	168 (15)	175 (16)	177 (17)
8.	186 (15)	192 (16)	192 (17)
9.	199 (10)	204 (11)	204 (12)
10.	208 (10)	214 (11)	218 (12)
11.	215 (5)	222 (6)	228 (7)
12.	219 (5)	229 (6)	236 (7)
13.	223 (5)	238 (5)	246 (5)
14.	226	241	248

(in Klammern Zahl der Tiere)

Protein-efficiency bei rachitogener Sr-Diät

De- kade	Kontrolle				4000 ppm Sr			
	ΣF	ΣP	$\Sigma \Delta G$	PE	ΣF	ΣP	$\Sigma \Delta G$	PE
1.	111	22.2	38	1.71	95	19.4	24	1.24
2.	238	47.6	57	1.20	204	40.8	50	1.23
3.	378	75.6	85	1.12	327	65.4	76	1.16
4.	530	106.0	114	1.08	465	93.0	100	1.08
5.	690	138.0	142	1.03	613	122.6	126	1.03
6.	853	170.6	170	1.00	766	153.2	146	0.95
7.	1018	203.6	191	0.94	921	184.2	157	0.85
8.	1184	236.8	207	0.87	1077	215.4	167	0.78
9.	1351	270.2	218	0.81	1233	246.6	174	0.71
10.	1518	303.6	223	0.73	1389	277.8	178	0.64
11.	1685	337.0	224	0.66	1545	309.0	180	0.58

Protein-efficiency bei zwei niedrigen Sr-Zulagen

De- kade	im Futter				Kontrolle				40 ppm Sr				400 ppm Sr			
	ΣF	ΣP	$\Sigma \Delta G$	PE	ΣF	ΣP	$\Sigma \Delta G$	PE	ΣF	ΣP	$\Sigma \Delta G$	PE	ΣF	ΣP	$\Sigma \Delta G$	PE
1.	106	21.2	24	1.13	24	1.13	25	1.18								
2.	224	44.8	50	1.12	50	1.12	49	1.09								
3.	348	69.6	75	1.08	75	1.08	73	1.05								
4.	482	96.4	101	1.05	100	1.03	96	1.00								
5.	622	124.4	126	1.01	126	1.01	120	0.96								
6.	772	154.4	152	0.98	150	0.97	144	0.93								
7.	932	186.4	177	0.95	175	0.94	168	0.90								
8.	1102	220.4	192	0.87	192	0.87	186	0.84								
9.	1272	254.4	204	0.80	204	0.80	199	0.78								
10.	1442	288.4	218	0.76	214	0.74	208	0.72								
11.	1612	322.4	228	0.71	222	0.69	215	0.67								
14.	2122	424.4	248	0.58	241	0.57	226	0.53								

ΣF Futteraufnahme, summierend, in g
 ΣP Proteinaufnahme, summierend, in g
 $\Sigma \Delta G$ Gewichtszunahme, summierend, in g
 $PE = \text{Protein-efficiency} = \Sigma \Delta G / \Sigma P$

Ausscheidung von ^{90}Sr (pC), Sr (mg) und Ca (mg) in den Faeces, und in % des täglichen Angebotes

4000 ppm Sr im Futter

De- kade	pC	^{90}Sr	Sr		Ca	
		%	mg	%	mg	%
1.	45	85	25	86	18	63
2.	66	88	32	76	24	59
3.	80	90	39	78	28	58
4.	89	92	43	80	31	59
5.	91	90	46	82	33	60
6.	91	88	48	84	35	63
7.	89	86	48	84	36	65
8.	84	84	49	86	38	68
9.	84	85	47	85	38	71
10.	82	85	46	85	38	73
11.	79	85	45	87	38	73

Kontrolle

1.	40	56			14	35
2.	61	71			22	46
3.	76	79			29	55
4.	88	84			35	60
5.	94	85			39	63
6.	100	87			42	66
7.	104	88			44	67
8.	105	87			46	68
9.	105	86			48	71
10.	105	86			49	72
11.	105	86			49	72
12.	105	86			50	74

Skeletgewichte (SG) und Gewichte der Skeletaschen (SA),
in g, ermittelt bei Ratten in einem Versuch mit einer
rachitogenen Sr-Diät (4000 ppm Sr im Futter)

4000 ppm Sr			Kontrolle		
20. ^d , Tier Nr.	SG	SA	Tier	SG	SA
1	2.7	1.3	61	3.2	1.8
2	2.4	1.0	62	3.0	1.7
3	2.6	1.2	64	3.2	1.8
4	3.1	1.4	65	2.9	1.6
5	2.5	1.1	66	2.9	1.6
6	2.4	1.0	67	2.9	1.5
7	2.4	1.1	68	3.2	1.8
8	2.5	1.0	69	3.0	1.7
9	2.3	1.0	71	2.7	1.5
10	2.5	1.0	72	3.2	1.7
35. ^d , 11	2.5	1.0	73	4.0	2.0
12	3.1	1.3	74	4.0	2.2
13	3.2	1.4	75	4.2	2.1
14	3.1	1.3	76	3.9	2.1
15	2.4	0.8	77	4.1	2.2
16	3.1	1.4	78	4.7	2.7
50. ^d , 17	5.4	2.9	79	4.9	2.7
18	4.4	2.2	81	3.8	2.1
19	5.1	2.6	82	5.5	3.1
21	4.4	2.3	83	5.5	3.2
22	5.2	2.7	84	5.1	2.9
23	5.7	3.1	85	5.2	2.9
75. ^d , 24	7.0	3.6	86	6.4	3.4
25	7.4	3.9	87	6.6	4.0
26	6.3	3.4	88	6.7	4.0
27	6.2	3.1	89	6.5	3.8
28	7.4	3.8	90	7.7	4.4
29	6.3	3.4	91	6.4	3.8

4000 ppm Sr

Kontrolle

	Tier Nr.	SG	SA	Tier Nr.	SG	SA
110. ^d :	30	9.5	5.1	92	8.2	4.9
	31	8.0	4.6	94	7.8	4.9
	32	8.1	4.1	95	7.4	4.5
	34	9.1	4.9	96	8.9	5.3
	38	8.3	4.7	97	8.0	4.7
	42	9.9	5.7	98	9.2	5.7

130. ^d :	44	10.0	5.5	99	10.2	6.3
	46	8.9	4.8	100	9.3	5.5
	47	11.0	6.1	101	11.1	6.8
	48	10.2	5.7	102	9.7	5.8
	49	10.6	6.0	103	8.1	4.7
	50	9.7	5.0	104	9.9	6.1
	51	6.9	3.9	105	8.0	4.8
	52	10.5	6.3	106	9.7	6.0

140. ^d :	53	9.7	5.7	110	9.0	6.0
	54	9.3	5.2	112	9.5	6.3
	55	10.7	6.1	113	9.7	6.7
	56	9.9	5.9	114	9.5	6.4
	57	9.7	5.7	115	10.2	6.9
	58	9.3	5.2	116	9.8	6.6
	59	8.8	5.2	117	10.1	7.0
	60	10.7	6.1	118	10.4	7.1
				119	9.9	6.7
				120	10.2	6.8

Skeletgewichte und Gewichte der Skeletaschen, (SG und SA), in g, ermittelt bei Ratten in einem Versuch mit 2 niedrigen Sr-Dosierungen (40 und 400 ppm Sr)

<u>20. Versuchstag</u>			Kontrolle			<u>80. Versuchstag</u>		
Tier Nr.	SG	SA	Tier Nr.	SG	SA	Tier Nr.	SG	SA
1	3.0	1.6	17	7.3	4.6			
2	2.8	1.6	19	7.3	4.5			
3	3.3	1.8	20	9.3	5.6			
4	2.4	1.4	21	8.1	4.9			
5	3.0	1.7	22	7.3	4.4			

<u>40. Versuchstag</u>			<u>100. Versuchstag</u>		
Tier Nr.	SG	SA	Tier Nr.	SG	SA
6	4.7	2.7	23	9.1	5.6
7	4.9	2.9	24	9.1	5.7
8	4.1	2.4	25	8.5	5.3
9	4.5	2.7	26	7.6	5.0
10	4.1	2.6	27	8.1	5.3

<u>60. Versuchstag</u>			<u>135. Versuchstag</u>		
Tier Nr.	SG	SA	Tier Nr.	SG	SA
11	5.5	3.5	28	8.6	5.9
12	-	-	29	9.0	6.0
13	6.2	4.0	30	10.1	7.0
14	6.3	3.8	32	8.5	5.8
15	6.2	3.6	33	8.8	6.0
16	6.6	4.4			

Skeletgewichte (SG) und Gewichte der Skeletaschen(SA),
in g, ermittelt bei Ratten in einem Versuch mit
2 niedrigen Sr-Dosierungen (40 und 400 ppm Sr)

Gruppe mit 40 ppm Sr

20. Versuchstag

Tier Nr.	SG	SA
51	2.7	1.4
53	3.1	1.8
54	3.3	1.8
56	2.7	1.5
57	2.9	1.7

80. Versuchstag

Tier Nr.	SG	SA
68	7.9	4.9
69	8.0	4.8
70	7.8	4.6
71	7.1	4.3
72	7.3	4.5

40. Versuchstag

Tier Nr.	SG	SA
58	4.6	2.7
59	4.4	2.8
60	4.2	2.6
61	4.2	2.4
62	4.5	2.8

100. Versuchstag

Tier Nr.	SG	SA
73	8.8	5.1
74	7.9	4.9
75	8.4	5.0
76	8.8	5.3
77	8.2	4.8

60. Versuchstag

Tier Nr.	SG	SA
63	6.1	3.7
64	6.3	4.1
65	6.1	3.6
66	6.1	3.7
67	5.1	3.1

135. Versuchstag

Tier Nr.	SG	SA
78	8.8	6.0
79	8.9	6.2
80	9.0	6.1
81	7.4	5.0
82	8.7	6.0

Skeletgewichte (SG) und Gewichte der Skeletaschen (SA) in g, ermittelt bei Ratten in einem Versuch mit 2 niedrigen Sr-Dosierungen (40 und 400 ppm Sr)

Gruppe mit 400 pp Sr

20. Versuchstag

80. Versuchstag

Tier Nr.	SG	SA	Tier Nr.	SG	SA
101	2.9	1.6	119	8.1	5.1
102	3.3	1.9	120	7.4	5.4
104	3.2	2.2	121	7.3	4.6
105	3.2	1.8	122	7.8	4.9
106	2.7	1.5	123	6.9	4.2

40. Versuchstag

100. Versuchstag

Tier Nr.	SG	SA	Tier Nr.	SG	SA
108	5.1	3.2	124	7.2	4.5
109	4.8	3.0	125	9.3	6.0
110	4.3	2.7	126	7.7	4.4
111	4.5	2.9	127	7.7.	4.7
112	5.6	3.5	128	7.5	4.8

60. Versuchstag

135. Versuchstag

Tier Nr.	SG	SA	Tier Nr.	SG	SA
113	6.7	4.2	129	8.0	5.6
114	6.8	4.1	130	8.2	5.6
115	5.9	3.4	131	9.8	6.8
116	6.7	4.1	132	7.9	5.5
118	5.6	2.5	133	8.5	5.9

Skeletgewichte (SG) und Gewichte der Skeletaschen(SA), aus Kurven entnommen, die mit gefundenen Werten gezeichnet wurden, unter Berücksichtigung des Körpergewichts(KG)

Kontrolle					
Dekade	KG(g)	SG	SA	SA,%SG	SG,%KG
1.	79	1.9	1.2	63.2	2.41
2.	105	2.7	1.7	60.7	2.67
3.	130	3.8	2.2	57.9	2.92
4.	156	4.6	2.7	58.7	2.95
5.	181	5.4	3.1	57.4	2.98
6.	207	6.2	3.6	58.1	2.98
7.	232	6.9	4.1	59.4	3.00
8.	247	7.5	4.6	61.3	2.97
9.	259	8.0	5.0	62.5	3.09
10.	273	8.4	5.3	63.1	3.08
11.	283	8.7	5.6	64.4	3.07
12.	291	8.8	5.8	65.6	3.02
13.	298	8.8	5.9	67.0	2.95
14.	303	8.8	6.0	68.2	2

⁹⁰Gr-Gehalt im Skelet der Ratte

Dekade	⁹⁰ Sr,g SA (pC)		⁹⁰ Sr im Ge- santskelet (pC)
	experimen- tell	graphisch ermittelt	
1.		(70)	84
2.	147	139	236
3.		151	332
	151	156	421
5.		159	493
6.	164	161	580
7.		160	656
8.	155	160	736
9.		160	800
10.	160	159	843
11.		159	890
12.		158	916

Skeletgewichte SG und Gewichte der Skeletaschen SA, aus Kurven entnommen, die mit gefundenen Werten gezeichnet wurden, unter Berücksichtigung des Körpergewichtes KG

40 ppm Sr					
Dekade	KG(g)	SG	SA	SA,%SG	SG,%KG
1.	78	1.9	1.2	63.2	2.44
2.	104	2.7	1.7	63.0	2.60
3.	129	3.5	2.2	62.9	2.71
4.	154	4.3	2.7	62.8	2.79
5.	180	5.4	3.5	64.8	3.00
6.	204	6.1	3.7	60.7	2.99
7.	229	6.8	4.1	60.3	2.97
8.	246	7.4	4.6	62.2	3.00
9.	258	8.0	5.0	62.5	3.10
10.	268	8.4	5.3	63.1	3.13
11.	276	8.6	5.5	64.0	3.11
12.	283	8.8	5.8	65.9	3.11
13.	289	8.8	5.9	67.0	3.04
14.	295	8.8	6.0	68.2	2.98

⁹⁰Sr-Gehalt im Skelet der Ratte

Dekade	⁹⁰ Sr/g SA (pC)		⁹⁰ Sr im Gesamtskelet (pC)
	experimen- tell	graphisch ermittelt	
1.		(65)	78
2.	139	130	221
3.		143	315
4.	142	152	420
5.		156	546
6.	162	158	585
7.		159	652
8.	154	160	736
9.		160	800
10.	158	159	843
11.		159	875
12.		158	916
13.	156	158	932
14.		157	942

Skeletgewichte (SG) und Gewichte der Skeletaschen(SA),
aus Kurven entnommen, die mit gefundenen Werten ge-
zeichnet wurden, unter Berücksichtigung des Körperge-
wichts(KG)

400 ppm Sr (100-Fache Kontrolle)

Dekade	KG (g)	SG	SA	SA,%SG	SG,%KG
1.	85	2.1	1.2	57.1	2.47
2.	109	3.0	1.8	60.0	2.75
3.	133	4.0	2.5	62.5	3.01
4.	156	4.9	3.2	65.3	3.14
5.	180	5.7	3.6	63.2	3.17
6.	204	6.4	4.1	64.1	3.14
7.	228	7.0	4.4	62.9	3.07
8.	246	7.4	4.7	63.5	3.01
9.	259	7.7	5.0	64.9	2.97
10.	268	7.9	5.2	65.8	2.95
11.	275	8.0	5.3	66.3	2.91
12.	279	8.0	5.5	68.8	2.87
13.	283	8.0	5.6	70.0	2.83
14.	286	8.0	5.7	71.3	2.80

⁹⁰Sr-Gehalt im Skelet der Ratte

Dekade	⁹⁰ Sr/g SA (pC) experimentell ermittelt	graphisch	⁹⁰ Sr im Ge- samskelet(pC)
1.		(67)	80
2.	133	134	241
3.		147	368
4.	154	155	496
5.		159	572
6.	165	160	656
7.		159	700
8.	150	156	733
9.		153	765
10.	149	151	785
11.		150	795
12.		150	825
13.5	150	150	855

Skeletgewichte (SG) und Gewichte der Skeletaschen(SA),
auch unter Berücksichtigung des Körpergewichts(KG)
im Versuch mit 4000 ppm Sr im Futter

Gruppe mit 4000 ppm Sr

De- kade	KG (g)	SG	SA	SG,%KG	SA,%SG	mg SA/ Tag
1.	74	1.9	0.8	2.57	42.1	15
2.	100	2.5	1.1	2.50	44.0	32
3.	126	2.9	1.2	2.3	41.4	48
4.	150	3.7	1.7	2.47	45.9	48
5.	176	5.1	2.4	2.90	49.0	45
6.	196	5.9	3.1	3.01	52.5	42
7.	207	6.7	3.5	3.24	52.2	39
8.	217	7.4	3.9	3.41	52.7	37
9.	224	8.0	4.3	3.57	53.8	35
10.	228	8.6	4.7	3.77	54.7	33
11.	230	9.0	5.0	3.91	55.6	31
12.	230	9.4	5.2	4.09	55.3	30
13.	230	9.6	5.5	4.17	57.3	28
14.	230	9.7	5.7	4.22	58.8	-

Kontrolle

1.	90	2.1	1.1	2.33	55.0	44
2.	109	2.9	1.6	2.66	55.2	41
3.	137	3.8	2.0	2.77	52.6	40
4.	166	4.5	2.3	2.71	53.3	40
5.	194	5.1	2.9	2.63	56.9	40
6.	222	5.8	3.3	2.61	56.9	40
7.	243	6.5	3.7	2.67	64.6	40
8.	259	7.1	4.2	2.74	59.2	40
9.	270	7.7	4.6	2.85	59.7	40
10.	275	8.4	5.0	3.05	59.5	40
11.	276	9.0	5.4	3.26	60.0	39
12.	276	9.5	5.8	3.44	61.1	37
13.	277	9.9	6.3	3.57	63.6	35
14.	277	10.1	6.7	3.65	66.3	-

^{90}Sr -Gehalt im Skelet bei 4000 ppm Sr im Futter

Dekade	$^{90}\text{Sr}/\text{g}$ Asche		$^{90}\text{Sr}(\text{pC})$ im Gesamtskelet
	experimentell	graphisch ermittelt	
1.		37	30
2.	70	67	74
3.	81	-	-
4.		100	170
5.	117	110	264
6.		114	353
7.	108	-	-
8.		115	449
9.		115	495
10.		115	541
11.	114	115	575
12.		115	598
13.	116	115	633
14.	122	115	656

Aufnahme von ^{90}Sr (pC), Sr (mg) und Ca (mg), in % des Angebotes, in das Skelet

4000 ppm Sr im Futter

De- kade	^{90}Sr		Sr		Ca	
	pC	%	mg	%	mg	%
1.	0.6	0.9	0.4	1.0	5.3	14.3
2.	2.1	2.7	1.2	2.7	10.7	25.2
3.			2.2	4.5	16.0	33.0
4.	4.8	4.8	2.5	4.6	15.9	29.6
5.	4.9	4.6	2.6	4.4	14.7	25.5
6.	4.8	4.4	2.5	4.1	13.7	22.9
7.			2.5	4.0	12.9	21.3
8.	4.3	3.8	2.4	3.8	12.0	19.7
9.	4.0	3.6	2.3	3.4	11.4	18.8
10.	3.8	3.4	2.3	3.7	10.9	18.1
11.	3.6	3.2	2.2	3.5	10.2	15.8
12.	3.5	3.0	2.1	3.3	9.9	15.8

Kontrolle

1.	3.1	3.9		16.3	36.7
2.	5.6	6.2		15.3	30.1
3.	6.0	6.0		15.0	26.8
4.	6.2	5.7		15.0	24.7
5.	6.4	5.6		15.1	23.6
6.	6.4	5.5		15.1	23.2
7.	6.4	5.4		15.1	22.9
8.	6.4	5.4		15.2	22.9
9.	6.4	5.3		15.2	22.8
10.	6.4	5.31		15.2	22.8
11.	6.4	5.3		14.7	22.0
12.	5.8	4.8		14.2	21.3

Ausscheidung von ^{90}Sr (pC), Sr (mg) und Ca (mg) im Harn, und in % des täglichen Angebotes

4000 ppm Sr Im Futter

De- kade	^{90}Sr		Sr		Ca	
	pC	%	mg	%	mg	%
1.	10.8	15.6	6.61	16.0	5.6	7.6
2.	11.0	12.8	6.6	12.9	4.3	5
3.	11.0	11.2	6.7	11.4	4.0	
4.	10.9	10.1	6.6	10.2	3.8	7.2
5.	10.9	9.6	6.6	9.7	3.7	6.8
6.	10.9	9.5	6.5	9.4	3.6	6.5
7.	10.8	9.4	6.4	9.3	3.5	6.3
8.	10.8	9.4	6.4	9.4	3.4	6.1
9.	10.8	9.6	6.4	9.5	3.4	6.3
10.	10.8	9.7	6.4	9.7	3.3	6.3
11.	10.8	9.7	6.4	9.9	3.2	6.4
12.	10.8	9.9	-	-	3.1	-

Kontrolle

1.	6.8	8.7	1.9	4.8
2.	8.0	8.7	2.1	4.4
3.	8.4	8.3	2.2	4.1
4.	8.8	8.1	2.3	4.0
5.	9.0	7.9	2.4	3.9
6.	9.0	7.7	2.5	3.9
7.	9.2	7.7	2.6	4.0
8.	9.4	7.8	2.7	4.0
9.	9.4	7.8	2.8	4.1
10.	9.3	7.7	2.9	4.3
11.	9.2	7.6	3.0	4.4
12.	9.0	6.8	3.0	4.4

III. Analysenmethoden

Flammenphotometrische Bestimmung von Calcium und Strontium in biologischem Material

(Die Vorschrift wurde bei erdalkaliarmen Proben verwandt)

Zur Ca- und Sr-haltigen Lösung (sauer) werden zugesetzt: 10 ml 8 %ige Oxalsäure und auf 80°C. erhitzt. Mit NH_3 conc wird mit Bromkresolgrün auf pH 4 eingestellt. Der ausfallende Niederschlag bleibt 3 - 4 Stunden stehen und wird anschließend über ein Membranfilter filtriert. Der Niederschlag wird mit 80 %igem Alkohol gewaschen; im Becherglas verbleibende Reste des Niederschlages werden mit Alkohol ausgespült. Filter und Niederschlag werden in einem 50 ml Becherglas 5 - 7 mal mit je 2 ml Königswasser abgeraucht. Der Rückstand wird mit einigen Tropfen HNO_3 conc. in der Wärme gelöst. Mit NH_3 wird die Lösung auf pH 1.0 $\pm$ 0.1 eingestellt. Die Lösung wird mit 0.1 n HCl auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt. Die Bestimmung des Ca und Sr erfolgt flammenphotometrisch unter Verwendung geeigneter Lichttabellen in der gleichen Probe.

Gravimetrische Bestimmung des Calciums und flammenphotometrische Bestimmung des Strontiums in Aschen

(Die Vorschrift wurde bei Ca-reichen und Sr-armen Proben verwandt)

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^{2a)} werden von der Asche 300 - 500 mg in 10 %iger HCl in der Hitze gelöst. Vom Ungelösten wurde abfiltriert. Die Fällung erfolgt aus 150 ml Lösung (250 ml Becherglas) durch Zusatz von 40 ml 8 %iger Oxalsäure (in der Kälte) und NH_3 conc. bei 80°C. Das pH-Optimum für die Fällung liegt bei 4.

Nach 3 - 4-stündigem Stehen wird der Niederschlag über eine Glasfritte abgesaugt und mit oxalsäurehaltiger Waschlösung phosphatfrei gewaschen. Der Niederschlag wird mit Königswasser aus der Fritte herausgelöst und zur Zerstörung des Oxalates mehrfach mit frischem Königswasser abgeraucht. Danach werden die Salze durch 5-maliges Abrauchen mit HCl conc. in die Chloride überführt und zur Trockne gebracht. Im Rückstand wurden mit Hilfe der Alkohol-Äther-Methode die beiden Erdalkalien getrennt. Das Ca wird dann als Oxalat gravimetrisch bestimmt (der Niederschlag wird bei 105°C. getrocknet und gewogen, Faktor auf Ca 0.2743), das Sr wird gegen einen geeigneten Standard flammenphotometrisch bestimmt.

Abtrennung des ^{90}Sr (mit Sr-Träger) 2a aus Plasma- und Harnproben

Zur Ascheeinwaage bzw. Aschelösung kommen:

- 5 ml Sr-Träger (50 mg)
- 5 ml Ba-Träger "
- 35 ml Wasser
- 2 mal 50 ml HNO_3 fum.

Die Fällung erfolgt in 250 ml Bechergläsern. Die Lösung wird samt Niederschlag in Zentrifugengläser überführt und 30 Minuten gekühlt. Sodann wird abzentrifugiert. Nach dem Abgießen des Überstandes wird der Niederschlag mit 18 ml Wasser in ein zweites Zentrifugenglas überführt. Mit 50 ml HNO_3 fum. wird eine zweite Nitratfällung vorgenommen. Es wird wieder gekühlt und der Niederschlag anschließend abzentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, der Niederschlag wird mit 2 mal 10 ml Wasser gelöst und mit verd. NH_3 gegen Methylrot neutralisiert.

Mit 15 Tropfen Essigsäure (1+2) wird angesäuert, dazu

kommen 30 Tropfen Ammoniumacetatlösung (23 %ig) und 30 Tropfen Na_2CrO_4 -Lösung (1.5-molar).

Es wird 5 Minuten im Wasserbad erhitzt, dann 5 Minuten gekühlt und abzentrifugiert. Der Überstand wird in ein Zentrifugenglas überführt, mit 1 ml Ba-Trägerlösung (10 mg) versetzt, 5 Minuten im Wasserbad erhitzt, 5 Minuten gekühlt und anschließend abzentrifugiert. Der Überstand (rote Farbe des Chromats im Säuren) wird mit verd. NH_3 bis zu einer gelblich-grünen Farbe ammoniakalisiert. Es werden einige Kristalle Ammoniumkarbonat (0.5 - 1g) zugegeben, 5 Minuten im Wasserbad erhitzt, 5 Minuten gekühlt und abzentrifugiert.

Der Niederschlag wird mit 20 ml 2 %iger Ammoniumkarbonatlösung gewaschen und erneut zentrifugiert. Der Niederschlag wird gelöst mit 5 ml HNO_3 (1+7) und in ein 50 ml Becherglas überführt. Es wird mit 2 mal 10 ml Wasser nachgespült. Es werden 10 Tropfen Perhydrol und 0.5 ml Y-Träger (5 mg Y) zugegeben und 5 Minuten erhitzt.

Es wird das Y mit karbonatfreiem NH_3 gefällt (bei beginnender Fällung noch 10 Tropfen) und im Eisbad gekühlt. Das Filtrat wird in einem Zentrifugenglas gesammelt, nach Zusatz von 0.5 - 1 g festem Ammoniumkarbonat erhitzt, gekühlt, zentrifugiert und dekantiert. Der Niederschlag wird mit 5 ml HNO_3 (1+7) gelöst und mit 35 ml Wasser nach Zugabe von 10 mg Y-Träger in eine Kalex-Flasche überführt.

Die Fällung des Y als Oxaalat und die Herstellung des ^{90}Y -Meßpräparates^{2a)}

Die im Gleichgewicht ($^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$) befindliche HNO_3 -saure Lösung wird in ein 100 ml Becherglas überführt und zum Sieden erhitzt (CO_2 entweicht). In der Siedehitze wird mit karbonatfreiem NH_3 gefällt,

im Eisbad gekühlt und der Niederschlag über ein Membranfilter abgesaugt. Der Niederschlag wird mit abgekochtem Wasser ausgewaschen und anschließend mit 5 ml HNO_3 (1+7) gelöst. Filter und Aufsatz werden gewaschen. Es schließt sich eine 2. NH_3 -Fällung an (man gibt rd. 10 Tropfen im Überschuß zu).

In den angesäuerten Filtraten wird zur Ermittlung der chemischen Ausbeute Sr flammenphotometrisch bestimmt. Hierbei muß bei Sr-haltigen Proben neben dem Zusatz an Sr-Träger während des Trennungsganges der versuchsinduzierte Sr-Gehalt der Probe mitberücksichtigt werden.

Der 2. Y-Niederschlag wird wie oben gelöst, das Filter mit Wasser abgespült. Es werden in der Kälte 20 ml 8 %ige Oxalsäure zugefügt. Nachdem der Niederschlag ausgefallen ist, wird erhitzt. Danach wird wieder gekühlt und über ein Membranfilter abgesaugt und mit oxalsäurehaltigem Wasser nachgewaschen. Der Niederschlag wird mit 80 %igem Alkohol aufgewirbelt. Dann läßt man absitzen und saugt scharf ab. (Diese Methode liefert eine gleichmäßige Verteilung des Niederschlages auf dem Filter und dadurch bessere Meßergebnisse). Notiert wird der Zeitpunkt der ersten NH_3 -Fällung, der Zeitpunkt des Meßbeginns (Zerfallskorrektur !) und die Meßdauer.

Nach der Messung wird das Präparat von der Unterlage (Aluminiumplättchen) abgelöst und zur gravimetrischen Bestimmung des Y (chemische Ausbeute) verascht.

Gravimetrische Bestimmung der Y-Ausbeute

Um ein Versprühen zu vermeiden, wird der Oxalatniederschlag nach der ^{90}Y -Messung in ein Papierfilter eingewickelt. Zunächst wird auf einer Heizplatte unter Luftzutritt das meiste verascht und anschließend 1 Stunde in der Muffel verascht. Die Asche wird gewogen.

G. Literaturverzeichnis

- 1) Alexander, G.V., R.E. Nusbaum, and N.S. MacDonald, The relative retention of strontium and calcium in bone tissue, J. Biol.Chem. Baltimore 218, 911 - 919 (1956)
- 2) Bohman, V.R., M.A.Wade, and C. Blincoe, Distribution of strontium in the bovine skeleton, Science (Washington) 136, 1120 (1962)
- 2a) Bryant, F.J., A.C.Chamberlain, A. Morgan, and G.S. Spicer, Radiostrontium fallout in biological materials in Britain, Gt. Brit. Atomic Energy Research establishment Report, Harwell, Berks. England, AERE-HP/R-2056 (1956)
- 3) Burton, J.D. and L.R. Mercer, Discrimination between strontium and calcium in their passage from diet to the bone of adult man, Nature (London) 193, 846 - 847 (1962)
- 4) Catsch, A., Untersuchungen über die Dekorporation von Radiostrontium, Atomkernenergie 7, 65 - 70 (1962)
- 5) Cohn, S.H., S. Nobel, and A.E. Sobel, Diet-induced changes in the exchange and accretion of radiostrontium by rat skeleton, Radiat. Res. 15, 59 - 69 (1961)
- 6) Cohn, S.H., H. Spencer, J. Samachson, A. Feldstein, and E.A. Gusmano, Influence of dietary stable strontium and calcium on the turnover of bone-fixed ⁸⁵Sr in man, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y. 110, 526 - 528 (1962)
- 7) Comar, C.L., R.H. Wasserman, and M.M. Nold, Strontium-calcium discrimination factors in the rat, Proc. Soc. Exper Biol.Med. N.Y. 92, 859 - 863 (1956)
- 8) Cremer, M. S. ber. Ges. Morph. München, 7, 124 (1891) zitiert nach 29)
- 8a) Della Rosa, R.J., Stable strontium in the food and bone of beagles, in A.C. Anderson, The effects of con-

tinual ^{90}Sr ingestion during the growth period of the beagle and its relation to ^{226}Ra toxicity, University of California, School of Veterinary Medicine, Davis (California), Annual Progress Report No. 6, A. .C. Project, UCD-106 (1962), p. 82 - 85

9) Gress, W.J., J.P. Tayler, and J.C. Tatson, Some factors influencing the metabolism of radiostrontium by animals, University of California, Los Angeles, Atomic Energy Project UCLA-274 (1954)

10) Grummit, W.L., Strontium and barium in bone and diet, in A.W. Klement, jr. (ed.), Radioactive fallout from nuclear weapon tests, Proc. Conf. Germantown, Maryland, 15. - 17.11.1961, TID-7632 (1962), p. 376 - 380

11) Haggroth, S. and G. Höglund, Determination of ^{90}Sr and stable strontium in bones from sheep ewes and fetuses, Färsvars Förskningsanstalt, Stockholm A/AC 82/G/L.756 (1961)

12) Hardy, jr. L.P., J. Rivera and R. Frankel, Fall-out program. Third quarterly summary report, Health and Safety Laboratory, New York, U.S. A. .C. Report, HASL-115 (1961)

13) Hardy, jr., L.P. and S. Klein, Strontium program, Third quarterly summary report, Health and Safety Laboratory, New York, U.S. .C. Report, HASL-77, p. 136 - 138 (1959)

14) Henderson, E.H., A. Parker, and M.S.W. Webb, Barium in bones and foodstuffs, United Kingdom Atomic Energy Research Establishment Report, Woolwich Outstation, England, AERE-R-4035 (1962)

15) Kavin. B., Effects of stable Sr on deposition of Ca 45 and Sr 89 in bone, Experientia. Basel 15, 313 - 314 (1959)

- 16) Kollmer, W.W. und H. Kriegel, Der Einfluß einer Calciumreichen Diät auf die Radiostrontium-Retention bei der Ratte während der Laktationsperiode, *Int. J. Radiat. Biol.* 7, 333 - 338 (1963)
- 17) Kriegel, H., W.W. Kollmer und E. Weber, Der Einfluß verschiedener Diäten auf die Radiostrontiumretention in Skelett von Säugetieren, *Int. J. Radiat. Biol.* 7, 289 - 299 (1963)
- 18) Kriegel, H. und G.K. Neumann, Über die Mobilisation von inkorporiertem Radiostrontium bei Ratten während der Laktation, *Atompraxis* 8, 59 - 60 (1962)
- 19) Kulp, J.L. Prediction of the ^{90}Sr concentration in the world population, in A.W. Klement, jr. (ed.), *Radioactive fallout from nuclear weapon tests*, Proc. Conf. Germantown, Maryland 15. - 17.11. 1961, TID- 7632 (1962), p. 457 - 476
- 20) Kulp, J.L. and A.R. Schulert. Strontium-90 in Man, *V, Science (Washington)* 136, 619 - 632 (1962)
- 21) Lerch, P., M. Quijano, and G. Banna, Détermination de faibles quantités de radiostrontium dans les os humains, *Chimia (Zürich)* 15, 524 - 528 (1961)
- 21a) Lieber, C. Die Spaltprodukte aus der Bestrahlung des Urans mit Neutronen: die Strontium-Isotope, *Naturwissenschaften* 27, 421 - 423 (1939)
- 22) MacDonald, N.S., Diminishing the skeletal retention of ingested radiostrontium by use of chemical agents, in M.W. Rosenthal (ed.), *Therapy of radioelement poisoning*, Meeting on experimental and clinical approaches to the treatment of poisoning by radioactive substances, 20./21.10. 1955, Lemont/Ill., Argonne National Laboratory Report ANL-5584 (1956), S. 83
- 23) MacDonald, N.S., R.L. Nusbaum, R. Stearns, F. Uzmirlan, C. McArthur, and P. Spain, The skeletal deposition of non-radioactive strontium, *J. Biol. Chem.* Baltimore 188, 137 - 143 (1951)

- 24) Merten, D. und O. Pribilla, "Über den ^{90}Sr -Gehalt menschlicher Knochen in den Jahren 1958 und 1959, Naturwissenschaften, 47, 503 (1960)
- 25) Mraz, F.R., Intestinal absorption of Ca 45 and Sr 85 as affected by the alkaline earths and pH, Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 110, 273 - 275 (1962)
- 26) Müller, W.A., Die Sättigung des Säugetierknochens mit Strontium, Naturwissenschaften 49, 38 - 39 (1962)
- 27) Palmer, R.F., R.C. Thompson, and H.A. Kornberg, Factors affecting the relative deposition of strontium and calcium in the rat, Science (Washington) 128, 1505 - 1506 (1958)
- 28) Pribilla, O. ^{90}Sr -Gehalt menschlicher Knochen und Gewebe, Atompraxis 8, 48 - 50 (1962)
- 29) Schmid, A. "Über Gesetzmäßigkeiten des Strontium-Stoffwechsels und den Mechanismus der "Fixierung" von Strontium im Knochensystem, Hoppe Seyler's Zschr. physiol.Chem. 326, 177 - 196 (1961)
- 29a) Schmid, A. und K. Zipf, Zur flammenspektrophotometrischen Bestimmung von Strontium und Calcium im Knochen, Biochem. Zschr. 331, 144 - 149 (1959)
- 30) Singer, L., M. Maqsood, A. Medlen, and C.L. Comar, Endogenous and biliary excretion of calcium-45 and strontium-89, Arch. Biochem. Biophysics 66, 404 - 410 (1957)
- 31) Sobel, A.L., J. Cohen, and B. Kramer, The nature of the injury of the calcifying mechanism in rickets due to strontium, Biochem. J. London 29, 2640 - 2645 (1935)
- 32) Spender, H., A. Feldstein, and J. Samachson, Effect of combined use of calcium gluconate and ammonium chloride on removal of ^{85}Sr in man two weeks after exposure, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 108, 308 - 312 (1961)

- 33) Spencer, H. and J. Samachson, Removal of radio-strontium in man by orally administered NH_4Cl two weeks after exposure: the effect of low and high calcium intake, Clin. Sc. London 20, 333 - 343 (1961)
- 34) Stoeltzner, H., Über den Einfluß von Sr- Verfütterung auf die chemische Zusammensetzung des wachsenden Knochens, Biochem. Zschr. 12, 119 - 137 (1908)
- 35) Weiske, H., Zschr. Biol. 31, 421 (1894), zitiert nach 29)
- 35a) Whitney, I. E (ed.) HASL-Manual of standard procedures, New York Operation Office, Health and Safety Laboratory, NYO-4700 (1959)
- 36) Assay of ^{90}Sr in Human Bone in the United Kingdom. results for 1960, part I, Medical Research Council, London, Monitoring Report Series No. 2, NP-10681 (1961)
- 37) Assay of ^{90}Sr in Human Bone in the United Kingdom, results for 1961, part I, Medical Research Council, London, Monitoring Report Series No. 4, NP-11904 (1962)

Herrn Professor Dr. Dr. K. Lang möchte ich meinen Dank für seine fördernde Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit aussprechen.

Herrn Professor Dr. L. Diethelm und Herrn Dr. Zeitler vom Institut für Klinische Strahlenkunde danken wir für die Anfertigung zahlreicher Röntgenaufnahmen.

Diese Arbeit wurde im Rahmen eines Forschungsvorhabens ausgeführt, das vom Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung unterstützt wurde.

Lebenslauf.

Am 6. März 1935 wurde ich in Wiesbaden als Sohn des Bankkaufmanns Adolf Schmidt und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Velte geboren.

Von Herbst 1941 bis Ostern 1946 besuchte ich die Volksschule am Blücherplatz in Wiesbaden.

Von Ostern 1946 bis Ostern 1955 besuchte ich bis zum Abitur das Realgymnasium am Gutenbergplatz (später in Diltheyschule umbenannt) in Wiesbaden.

Mit dem Sommersemester 1955 nahm ich das Chemiestudium an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz auf.

Im Mai 1958 bestand ich das Diplom-Vorexamen in Chemie, bis zum Frühjahr 1960 beendete ich mein Studium.

In der Zeit von März 1960 bis Juni 1961 arbeitete ich im Institut für Anorganische Chemie und Kernchemie unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. F. Straßmann an meiner Diplomarbeit. Die Diplom-Hauptprüfung bestand ich am 20.2.1961.

Seit dem 1.7.1961 arbeitete ich im Institut für Physiologische Chemie unter Herrn Professor Dr. Dr. K. Lang als wissenschaftlicher Mitarbeiter.

In dieser Zeit entstand unter Anleitung der Herren Professoren Dr. Dr. K. Lang und Dr. F. Straßmann die Dissertation, mit der ich am 13.2.1964 zum Dr. rer. nat. promoviert wurde.

Im Rahmen meines Medizinstudiums bestand ich im April 1964 die Ärztliche Vorprüfung.

Seit dem 1.7.1964 bin ich bis heute als wissenschaftlicher Assistent am Physiologisch-Chemischen Institut tätig.

Im Frühjahr 1967 beabsichtige ich, mein medizinisches Staatsexamen abzulegen.

Die hier vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Frühjahr 1964 bis Frühjahr 1966 unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. Dr. K. Lang angefertigt.

Mainz, 6. Juli 1966

Berthold Schmidt.

